

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro

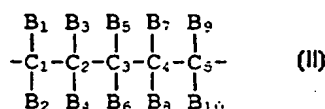
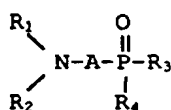


INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7 : <b>C07F 9/38, A61K 31/66, A01N 57/18, A61P 31/04, 31/12, 33/06, C07F 9/40, 9/58</b>		<b>A1</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 00/31085</b>
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:	2. Juni 2000 (02.06.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP99/08966</b>		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Internationales Anmeldedatum: <b>20. November 1999 (20.11.99)</b>			
(30) Prioritätsdaten: <b>198 54 403.0      25. November 1998 (25.11.98)    DE</b>			
(71)(72) Anmelder und Erfinder: <b>JOMAA, Hassan [DE/DE]; Breslauer Strasse 24, D-35398 Giessen (DE).</b>			
(74) Anwälte: <b>PANTEN, Kirsten usw.; Reichel und Reichel, Park- strasse 13, D-60322 Frankfurt am Main (DE).</b>		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	

(54) Title: ORGANOPHOSPHOROUS COMPOUNDS AND THE USE THEREOF

(54) Bezeichnung: PHOSPHORORGANISCHE VERBINDUNGEN UND IHRE VERWENDUNG



(57) Abstract

The invention relates to organophosphorous compounds of general formula (I) wherein A corresponds to general formula (II), wherein one or more of the carbon atoms, selected from the group C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> and their respective substituents can be omitted, and at least one substituent of B<sub>1</sub> to B<sub>10</sub> is a C<sub>3-8</sub> cycloalkyl (C<sub>0-9</sub>) alkyl group, wherein both the C<sub>3-8</sub> cycloalkyl group and the C<sub>0-9</sub> alkyl group can have one or more double bonds and one or two carbon atoms of the cycloalkyl group can be substituted by nitrogen, oxygen or sulfur atoms, and wherein both the cycloalkyl group and the alkyl group can be substituted by hydrogen, halogen amine, oxo groups with branched or unbranched C<sub>1-9</sub> alkyl groups and C<sub>2-9</sub> alkenyl groups, wherein the C<sub>1-9</sub> alkyl groups and C<sub>2-9</sub> alkenyl groups can be substituted by hydrogen, hydroxy, amine, halogen, and oxo groups. The invention further relates to pharmaceutical preparations containing said compounds and to the use thereof for the therapy and prophylaxis of infectious processes in humans and animals, which processes are induced by bacteria, fungi or parasites. The inventive compounds are also used as fungicidal, bactericidal or herbicidal agents in plants.

(57) Zusammenfassung

Phosphororganische Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wobei A der Formel (II) entspricht, wobei ein oder mehrere der Kohlenstoffatome, ausgewählt aus der Gruppe C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, mitsamt ihren Substituenten auch weggelassen können, und mindestens ein vorliegender Substituent von B<sub>1</sub> bis B<sub>10</sub> eine C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-(C<sub>0-9</sub>)-alkylgruppe ist, wobei sowohl die C<sub>3-8</sub>-Cycloalkylgruppe als auch die C<sub>0-9</sub>-Alkylgruppe ein oder mehrere Doppelbindungen aufweisen können und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppe durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können, und wobei sowohl die Cycloalkylgruppe als auch die Alkylgruppe mit Wasserstoff-, Halogen-, Amino-, Oxogruppen mit verzweigten oder unverzweigten C<sub>1-9</sub>-Alkylgruppen und C<sub>2-9</sub>-Alkenylgruppen substituiert sein können, pharmazeutische Präparate, die diese Verbindungen enthalten, sowie ihre Verwendung zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier, verursacht durch Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten und als Fungizid, Bakterizid und Herbizid bei Pflanzen.

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshjan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

### Phosphororganische Verbindungen und ihre Verwendung

Die Erfindung betrifft phosphororganische Verbindungen sowie ihre Salze, Ester und Amide und ihre Verwendung zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier, die durch Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten hervorgerufen werden, und ihre Verwendung als Fungizid, Bakterizid und Herbizid bei Pflanzen. Erfindungsgemäß umfassen die phosphororganischen Verbindungen Phosphinoylderivate, Phosphinsäurederivate und Phosphonsäurederivate.

Es besteht ein starker Bedarf, für die Bereicherung der Behandlung von Mensch und Tier sowie den Schutz von Pflanzen Mittel bereitzustellen, die nicht nur eine starke Wirksamkeit besitzen, sondern auch im Gegensatz zu anderen Arzneimitteln bzw. Pflanzenschutzmitteln verringerte Nebenwirkungen zeigen und damit eine geringere Gesundheitsgefahr für den Menschen bedeuten.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, eine Substanz bereitzustellen, die bei Infektionen durch Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten bei Menschen und Tieren und als Fungizid, Bakterizid und Herbizid bei Pflanzen einsetzbar ist und die oben angegebenen Bedingungen erfüllt.

Diese Aufgabe wird in völlig überraschender Weise durch die in Anspruch 1 definierte Stoffgruppe gelöst. Diese Stoffgruppe zeigt eine antiinfektiöse Wirkung gegen Viren, Bakterien, Pilze, ein- und mehrzellige Parasiten.

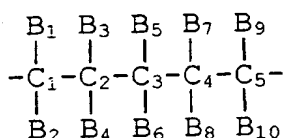
Die erfindungsgemäßen phosphororganischen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel (I):



in der  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem  $\text{C}_{1-9}$ -Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy- $\text{C}_{1-9}$ -alkyl, substituiertem und unsubstituiertem  $\text{C}_{1-9}$ -Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem  $\text{C}_{1-9}$ -Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest, Halogen,  $\text{OX}_1$  und  $\text{OX}_2$  besteht,

wobei  $X_1$  und  $X_2$  gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-9}$ -Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy- $C_{1-9}$ -alkyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-9}$ -Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-9}$ -Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest besteht,

in der A der folgenden Formel (II) entspricht:



wobei ein oder mehrere der Kohlenstoffatome, ausgewählt aus der Gruppe  $C_3, C_4, C_5$ , mit- samt ihren Substituenten auch wegfallen können, und mindestens ein vorliegender Substituent von  $B_1$  bis  $B_{10}$  eine  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl- $(C_{0-9})$ -alkylgruppe ist, wobei sowohl die  $C_{3-8}$ -Cycloalkylgruppe als auch die  $C_{0-9}$ -Alkylgruppe ein oder mehrere Doppelbindungen aufweisen können und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppe durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können, und wobei sowohl die Cycloalkylgruppe als auch die Alkylgruppe mit Hydroxy-, Halogen-, Amino-, Oxogruppen mit verzweigten oder unverzweigten  $C_{1-9}$ -Alkylgruppen und  $C_{2-9}$ -Alkenylgruppen substituiert sein können, wobei die  $C_{1-9}$ -Alkylgruppen und  $C_{2-9}$ -Alkenylgruppen mit Wasserstoff-, Hydroxy-, Amino-, Halogen- und Oxogruppen substituiert sein können, und die restlichen vorliegenden Substituenten  $B_1$  bis  $B_{10}$  aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Hydroxy-, Halogen-, Amino- gruppen,  $C_{1-26}$ -Alkylresten,  $C_{1-26}$ -Alkoxyresten,  $C_{1-26}$ -Alkoxy- $C_{1-26}$ -Alkylresten besteht oder beide Substituenten eines C-Atoms zusammen eine Oxogruppe bilden, wobei jeder  $C_{1-26}$ -Alkylrest und jeder  $C_{1-26}$ -Alkoxyrest verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppelbindungen ungesättigt sein kann und mit Hydroxy-, Amino-, Halogen- und Oxogruppen substituiert sein kann,

in der  $R_3$  und  $R_4$  gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkyl, Hydroxy- $C_{1-26}$ -alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, Halogen,  $OX_3$  und  $OX_4$  besteht,

wobei  $X_3$  und  $X_4$  gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy- $C_{1-26}$ -alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht, und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Amide und Salze der Ester.

Insbesondere eignen sich die Verbindungen, die die folgende Formel (III) haben:



wobei  $X_1$  bevorzugt ein Wasserstoff ist und  $R_2$  ein Acylrest ist, besonders bevorzugt ein Formylrest oder Acetylrest ist.

Bevorzugt sind  $X_3$  und  $X_4$   $OX_3$  und  $OX_4$ , und  $X_3$  und  $X_4$  ein Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertes Ammonium, oder Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten. D.h. es werden die Salzverbindungen der phosphororganischen Verbindungen mit organischen oder anorganischen Basen (z.B. Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Aluminiumsalz, Ammoniumsalz, Magnesiumsalz, Triethylaminsalz, Ethanolaminsalz, Dicyclohexylaminsalz, Ethylendiaminsalz, N,N'-Dibenzylethylen-diaminsalz etc.) sowie Salze mit Aminosäuren (z.B. Arginin-salz, Asparaginsäuresalz, Glutaminsäuresalz etc.) und dergleichen gebildet.

Bevorzugt besteht die Kohlenstoffkette von A mit der Formel (II) aus drei Kohlenstoffatomen  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ .

Ebenfalls sind Verbindungen bevorzugt, in denen die Kohlenstoffkette von A mit der Formel (II) aus vier Kohlenstoffatomen  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$  besteht und  $B_7$  oder  $B_8$  oder beide eine Hydroxygruppe sind. In diesem Fall sind für  $R_3$  und  $R_4$  auch Methylengruppen bevorzugt.

Bevorzugt ist ferner, daß  $B_1$  und  $B_2$  zusammen eine Oxogruppe bilden. In diesem Fall besteht die Kohlenstoffkette in A aus den vier Kohlenstoffatomen  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ .

Bevorzugt ist ferner, daß B<sub>7</sub> und B<sub>8</sub> zusammen eine Oxogruppe bilden. In diesem Fall besteht die Kohlenstoffkette in A ebenfalls aus den vier Kohlenstoffatomen C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>.

Die Kohlenstoffkette besteht bevorzugt aus den 5 Kohlenstoffatomen C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, wobei B<sub>1</sub> und B<sub>2</sub> zusammen eine Oxogruppe bilden und mindestens ein Substituent von B<sub>9</sub> oder B<sub>10</sub> eine Hydroxylgruppe ist oder B<sub>9</sub> und B<sub>10</sub> zusammen ebenfalls eine Oxogruppe bilden.

Besonderheiten der obigen Definitionen und geeignete Beispiele dafür werden nachfolgend angegeben:

„Acyl“ ist ein Substituent, der von einer Säure stammt, wie von einer organischen Carbonsäure, Kohlensäure, Carbaminsäure oder der den einzelnen vorstehenden Säuren entsprechenden Thiosäure oder Imidsäure, oder von einer organischen Sulfonsäure, wobei diese Säuren jeweils aliphatische, aromatische und/oder heterocyclische Gruppen im Molekül umfassen sowie Carbamoyl oder Carbamimidoyl.

Geeignete Beispiele für diese Acylgruppen werden nachfolgend angegeben.

Als aliphatische Acylgruppen werden von einer aliphatischen Säure stammende Acylreste bezeichnet, zu denen die folgenden gehören:

Alkanoyl (z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Valeryl, Isovaleryl, Pivaloyl etc.); Alkenoyl (z. B. Acryloyl, Methacryloyl, Crotonoyl etc.); Alkylthioalkanoyl (z.B. Methylthioacetyl, Ethylthioacetyl etc.) Alkansulfonyl (z.B. Mesyl, Ethansulfonyl, Propansulfonyl etc.); Alkoxy-carbonyl (z.B. Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl etc.); Alkylcarbamoyl (z.B. Methylcarbamoyl etc.); (N-Alkyl)-thiocarbamoyl (z.B. (N-Methyl)-thiocarbamoyl etc.); Alkylcarbamimidoyl (z.B. Methylcarbamimidoyl etc.); Oxalo; Alkoxyalyl (z.B. Methoxyalyl, Ethoxyalyl, Propoxyalyl etc.).

Bei den obigen Beispielen für aliphatische Acylgruppen kann der aliphatische Kohlenwasserstoffteil, insbesondere die Alkylgruppe bzw. der Alkanrest, ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie Amino, Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Hydroxy, Hydroxyimino, Carboxy, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy etc.), Alkoxy-carbonyl, Acylamino (z.B. Benzyloxy-carbonylamino etc.), Acyloxy (z.B. Acetoxy, Benzoyloxy etc.) und dergleichen; als bevorzugte aliphatische Acylreste mit solchen Substituenten sind z.B. mit Amino, Carboxy, Amino und Carboxy, Halogen, Acylamino oder dergleichen substituierte Alkanoyle zu nennen.

Als aromatische Acylreste werden solche Acylreste bezeichnet, die von einer Säure mit sub-

stituierter oder nicht substituierter Arylgruppe stammen, wobei die Arylgruppe Phenyl, Toluyl, Xylyl, Naphthyl und dergleichen umfassen kann; geeignete Beispiele werden nachfolgend angegeben:

Aroyl (z.B. Benzoyl, Toluoyl, Xyloyl, Naphthoyl, Phthaloyl etc.); Aralkanoyl (z.B. Phenylacetyl etc.); Aralkenoyl (z.B. Cinnamoyl etc.); Aryloxyalkanoyl (z.B. Phenoxyacetyl etc.); Arylthioalkanoyl (z.B. Phenylthioacetyl etc.); Arylaminoalkanoyl (z.B. N-Phenylglycyl, etc.); Arensulfonyl (z.B. Benzolsulfonyl, Tosyl bzw. Toluolsulfonyl, Naphthalinsulfonyl etc.); Aryloxycarbonyl (z.B. Phenoxycarbonyl, Naphthyl-oxycarbonyl etc.); Aralkoxycarbonyl (z.B. Benzyloxycarbonyl etc.); Arylcarbamoyle (z.B. Phenylcarbamoyle, Naphthylcarbamoyle etc.); Arylglyoxyloyle (z.B. Phenylglyoxyloyle etc.).

Bei den vorstehenden Beispielen für aromatische Acylreste kann der aromatische Kohlenwasserstoffteil (insbesondere der Arylrest) und/oder der aliphatische Kohlenwasserstoffteil (insbesondere der Alkanrest) ggf. ein oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie solche, die als geeignete Substituenten für die Alkylgruppe bzw. den Alkanrest bereits angegeben wurden. Insbesondere und als Beispiel für bevorzugte aromatische Acylreste mit besonderen Substituenten werden mit Halogen und Hydroxy oder mit Halogen und Acyloxy substituiertes Aroyl und mit Hydroxy, Hydroxyimino, Dihalogenalkanoxyloxyimino substituiertes Aralkanoyl angegeben sowie

Arylthiocarbamoyle (z.B. Phenylthiocarbamoyle etc.);

Arylcarbamidoyl (z.B. Phenylcarbamidoyl etc.).

Als heterocyclischer Acylrest wird ein Acylrest verstanden, der von einer Säure mit heterocyclischer Gruppe stammt; dazu gehören:

Heterocyclisches Carbonyl, bei dem der heterocyclische Rest ein aromatischer oder aliphatischer 5-bis 6-gliedriger Heterocyclus mit zumindest einem Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ist (z.B. Thiophenyl, Furoyl, Pyrrolcarbonyl, Nicotinoyl etc.);

Heterocyclus-Alkanoyl, bei dem der heterocyclische Rest 5- bis 6-gliedrig ist und zumindest ein Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel aufweist (z.B. Thiophenyl-acetyl, Furylacetyl, Imidazolylpropionyl, Tetrazolylacetyl, 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl etc.) und dergleichen.

Bei den obigen Beispielen für heterocyclische Acylreste kann der Heterocyclus und/oder der aliphatische Kohlenwasserstoffteil ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie die gleichen, die als geeignet für Alkyl- und Alkangruppen angegeben wurden.

„Alkyl“ ist ein gerad- oder verzweigt-kettiger Alkylrest, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl,

Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl und dergleichen.

„Hydroxylalkyl“ ist ein gerad- oder verzweigt-kettiger Alkylrest, der mindestens eine Hydroxylgruppe aufweist, bevorzugt ein oder zwei Hydroxylgruppen.

Zu „Alkenyl“ gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkenylgruppen, wie z.B. Vinyl, Propenyl (z.B. 1-Propenyl, 2-Propenyl), 1-Methylpropenyl, 2-Methylpropenyl, Butenyl, 2-Ethylpropenyl, Pentenyl, Hexenyl.

Zu „Alkynyl“ gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkynylgruppen.

Cycloalkyl steht vorzugsweise für ein ggfs. substituiertes C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl; als mögliche Substituenten sind u.a. Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen geeignet.

Aryl ist ein aromatischer Kohlenwasserstoffrest, wie Phenyl Naphthyl usw., der ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann, wie Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen.

Zu „Aralkyl“ gehören Mono-, Di-, Triphenylalkyle wie Benzyl, Phenethyl, Benzhydryl, Trityl und dergleichen, wobei der aromatische Teil ggf. ein oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann wie Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen.

Vorzugsweise können die Reste X<sub>3</sub> und X<sub>4</sub> so gewählt werden, daß Ester an der Phosphinogruppe oder Phosphonogruppe gebildet werden. Zu geeigneten Beispielen für solche Ester gemäß der Formeln (I) und (III) zählen geeignete Mono- und Diester, und zu bevorzugten Beispielen für solche Ester gehören Alkylester (z.B. Hexadecanylester, Octadecanylester etc.);

Aralkylester (Benzylester, Phenethylester, Benzhydrylester, Tritylester etc.);

Arylester (z.B. Phenylester, Tolyester, Naphthylester etc.); Aroylalkylester (z.B. Phenacylester etc.); und Silylester (z.B. von Trialkylhalogensilyl, Dialkyldihalogensilyl, Alkyltrihalogensilyl, Dialkylarylhalogensilyl, Trialkoxyhalogensilyl, Dialkylaralkylhalogensilyl, Dialkoxydihalogensilyl, Trialkoxyhalogensilyl etc.) und dergleichen.

Beim obigen Ester kann der Alkan- und/oder Arenteil wahlweise zumindest einen geeigneten Substituenten aufweisen wie Halogen, Alkoxy, Hydroxy, Nitro oder dergleichen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß der Formeln (I) und (III) können in ihrer proto-



nierten Form als Ammoniumsalz organischer oder anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Milchsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Benzoesäure, etc. vorliegen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln (I) und (III) lassen beispielsweise für Doppelbindungen enthaltende oder chirale Gruppen  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_4$  oder A das Auftreten räumlicher Isomere zu. Die erfindungsgemäße Verwendung der Verbindungen umfaßt alle räumlichen Isomere sowohl als Reinstoffe als auch in Form ihrer Mischungen.

Die phosphororganischen Verbindungen sind insbesondere für die therapeutische und prophylaktischen Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier geeignet, die durch Viren, Bakterien, ein- und mehrzellige Parasiten und Pilze hervorgerufen werden.

Die Verbindungen sind gegen einzellige Parasiten (Protozoen) wirksam, insbesondere gegen Erreger der Malaria und der Schlafkrankheit sowie der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose.

Sie sind daher insbesondere als Malariaphylaxe und als Prophylaxe der Schlafkrankheit sowie der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose geeignet.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sind insbesondere gegen die folgenden Bakterien einsetzbar:

Bakterien der Familie Propionibacteriaceae, insbesondere der Gattung Propionibacterium, insbesondere die Art Propionibacterium acnes, Bakterien der Familie Actinomycetaceae, insbesondere der Gattung Actinomyces, Bakterien der Gattung Corynebacterium, insbesondere die Arten Corynebacterium diphtheriae und Corynebacterium pseudotuberculosis, Bakterien der Familie Mycobacteriaceae, der Gattung Mycobacterium, insbesondere die Arten Mycobacterium leprae, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis und Mycobacterium avium, Bakterien der Familie Chlamydiaceae, insbesondere die Spezies Chlamydia trachomatis und Chlamydia psittaci, Bakterien der Gattung Listeria, insbesondere die Art Listeria monocytogenes, Bakterien der Art Erysipelthrix rhusiopathiae, Bakterien der Gattung Clostridium, Bakterien der Gattung Yersinia, der Spezies Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia enterocolitica und Yersinia ruckeri, Bakterien der Familie Mycoplasmataceae, der

Gattungen *Mycoplasma* und *Ureaplasma*, insbesondere die Art *Mycoplasma pneumoniae*, Bakterien der Gattung *Brucella*, Bakterien der Gattung *Bordetella*, Bakterien der Familie *Neisseriaceae*, insbesondere der Gattungen *Neisseria* und *Moraxella*, insbesondere die Arten *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* und *Moraxella bovis*, Bakterien der Familie *Vibrionaceae*, insbesondere der Gattungen *Vibrio*, *Aeromonas*, *Plesiomonas* und *Photobacterium*, insbesondere die Arten *Vibrio cholerae*, *Vibrio anguillarum* und *Aeromonas salmonicida*, Bakterien der Gattung *Campylobacter*, insbesondere die Arten *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli* und *Campylobacter fetus*, Bakterien der Gattung *Helicobacter*, insbesondere die Art *Helicobacter pylori*, Bakterien der Familien *Spirochaetaceae* und der *Leptospiraceae*, insbesondere der Gattungen *Treponema*, *Borrelia* und *Leptospira*, insbesondere *Borrelia burgdorferi*, Bakterien der Gattung *Actinobacillus*, Bakterien der Familie *Legionellaceae*, der Gattung *Legionella*, Bakterien der Familie *Rickettsiaceae* und Familie *Bartonellaceae*, Bakterien der Gattungen *Nocardia* und *Rhodococcus*, Bakterien der Gattung *Dermatophilus*, Bakterien der Familie *Pseudomonadaceae*, insbesondere der Gattungen *Pseudomonas* und *Xanthomonas*, Bakterien der Familie *Enterobacteriaceae*, insbesondere der Gattungen *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Serratia* und *Shigella*, Bakterien der Familie *Pasteurellaceae*, insbesondere der Gattung *Haemophilus*, Bakterien der Familie *Micrococcaceae*, insbesondere der Gattungen *Micrococcus* und *Staphylococcus*, Bakterien der Familie *Streptococcaceae*, insbesondere der Gattungen *Streptococcus* und *Enterococcus* und Bakterien der Familie *Bacillaceae*, insbesondere der Gattungen *Bacillus* und *Clostridium*.

Damit eignen sich phosphororganischen Verbindungen und ihre Derivate zur Behandlung der Diphtherie, der Acne vulgaris, der Listeriosen, des Rotlaufs bei Tieren, der Gasbrand beim Mensch und beim Tier, Pararanschbrand bei Mensch und Tier, Tuberkulose bei Mensch und Tier, Lepra, und weitere Mykobakteriosen bei Mensch und Tier, der Paratuberkulose der Tiere, Pest, mesenterialen Lymphadenitis und Pseudotuberkulose bei Mensch und Tier, Cholera, Legionärskrankheit, Borreliose bei Mensch und Tier, Leptospirose bei Mensch und Tier, Syphilis, Campylobacter-Enteritiden bei Mensch und Tier, Moraxella-Keratokonjunktivitis und Serositis der Tiere, Brucellosen der Tiere und des Menschen, Milzbrand bei Mensch und Tier, Aktinomykose bei Mensch und Tier, Streptotrichosen, Psittakose/Ornithose bei Tieren, Q-Fieber, Ehrlichiose.

Weiter ist der Einsatz nützlich bei der *Helicobacter*-Eradikationstherapie bei Ulcera des Magendarmtraktes.

Es können auch Kombinationen mit einem weiteren Antibiotikum zur Behandlung der oben genannten Erkrankungen eingesetzt werden. Für Kombinationspräparate mit anderen Antinfektiva eignen sich insbesondere Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Pyrazinamid, Streptomycin, Protionamid und Dapson zur Behandlung der Tuberkulose.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sind ferner insbesondere bei Infektionen mit folgenden Viren einsetzbar:

Parvoviridae: Parvoviren, Dependoviren, Densoviren, Adenoviridae: Adenoviren, Mastadenoviren, Aviadenoviren, Papovaviridae: Papovaviren, insbesondere Papillomaviren (sogenannte Warzenviren), Polyomaviren, insbesondere JC-Virus, BK-Virus, und Miopapovaviren, Herpesviridae: Alle Herpesviren, insbesondere Herpes-Simplex-Viren, der Varizellen/Zoster-Viren, menschlicher Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Viren, alle humanen Herpesviren, humanes Herpesvirus 6, Humanes Herpesvirus 7, humanes Herpesvirus 8, Poxviridae: Pockenviren, Orthopox-, Parapox-, Molluscum-Contagiosum-Virus, Aviviren, Capriviren, Leporipoxviren, alle primär hepatotropen Viren, Hepatitisviren: Hepatitis-A-Viren, Hepatitis-B-Viren, Hepatitis-C-Viren, Hepatitis-D-Viren, Hepatitis-E-Viren, Hepatitis-F-Viren, Hepatitis-G-Viren, Hepadnaviren: sämtliche Hepatitisviren, Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-D-Viren, Picornaviridae: Picornaviren, alle Enteroviren, alle Polioviren, alle Cocksackieviren, alle Echoviren, alle Rhinoviren, Hepatitis-A-Virus, Aphthoviren, Calciviridae: Hepatitis-E-Viren, Reoviridae: Reoviren, Orbiviren, Rotaviren, Togaviridae: Togaviren, Alphaviren, Rubiviren, Pestiviren, Rubellavirus, Flaviviridae: Flaviviren, FSME-Virus, Hepatitis-C-Virus, Orthomyxoviridae: Alle Influenzaviren, Paramyxoviridae: Paramyxoviren, Morbillivirus, Pneumovirus, Masernvirus, Mumpsvirus, Rhabdoviridae: Rhabdoviren, Rabiesvirus, Lyssavirus, viskulares Stomatitisvirus, Coronaviridae: Coronaviren, Bunyaviridae: Bunyaviren, Nairobi-virus, Phlebovirus, Uukuvirus, Hantavirus, Hantaanvirus, Arenaviridae: Arenaviren, lymphozytäres Choriomeningitis-Virus, Retroviridae: Retroviren, alle HTL-Viren, humanes T-cell Leukämievirus, Oncornaviren, Spumaviren, Lentiviren, alle HI-Viren, Filoviridae: Marburg- und Ebolavirus, Slow-virus-Infektionen, Prionen, Onkoviren und Leukämieviren.

Die erfindungsgemäßen phosphororganischen Verbindungen sind somit zur Bekämpfung folgender viraler Infekte geeignet:

Eradikation von Papillomaviren zur Vorbeugung von Tumoren, insbesondere von Tumoren der Geschlechtsorgane verursacht durch Papillomaviren beim Menschen, Eradikation von JC-Viren und BK-Viren, Eradikation von Herpesviren, Eradikation humaner Herpesviren 8 zur Behandlung der Kaposi-Sarkoma, Eradikation von Zytomegalie-Viren vor Transplantationen, Eradikation von Epstein-Barr-Viren vor Transplantation und zur Vorbeugung von Epstein-Barr-Viren-assoziierten Tumoren, Eradikation von Hepatitisviren zur Behandlung von chronischen Leber-Erkrankungen und zur Vorbeugung von Lebertumoren und Leberzirrhosen, Eradikation von Cocksackieviren bei Kardiomyopathien, Eradikation von Cocksackieviren bei Diabetes-mellitus-Patienten, Eradikation von Immunschwäche-Viren in Mensch und Tier, Behandlung von Begleitinfektionen in AIDS-Patienten, Behandlung von Entzündungen viraler Genese des Respirationstraktes (Larynxpapillome, Hyperplasien, Rhinitis, Pharyngitis, Bron-

chitis, Pneumonien), der Sinnesorgane (Keratokonjunktivitis), des Nervensystems (Poliomyelitis, Meningoenzephalitis, Enzephalitis, subakute sklerosierende Panenzephalitis, SSPE, progressive multifokale Leukoenzephalopathie, Lymphozytäre Choriomeningitis), des Magen-Darm-Traktes (Stomatitis, Gingivostomatitis, Ösophagitis, Gastritis, Gastroenteritis, Durchfallerkrankungen), der Leber und des Gallensystems (Hepatitis, Cholangitis, hepatozelluläres Karzinom), des lymphatischen Gewebes (Mononukleose, Lymphadenitis), des hämatopoetischen Systems, der Geschlechtsorgane (Mumpsorchitis), der Haut (Warzen, Dermatitis, Herpes labialis, Fieberbläschen, Herpes Zoster, Gürtelrose), der Schleimhäute (Papillome, Konjunktivapapillome, Hyperplasien, Dysplasien), des Herz-Blutgefäß-Systems (Arteriitis, Myokarditis, Endokarditis, Perikarditis), des Nieren-Harnweg-Systems, der Geschlechtsorgane (Anogenitale Läsionen, Warzen, Genitalwarzen, spitzen Kondylome, Dysplasien, Papillome, Zervixdysplasien, Condylomata acuminata, Epidermodysplasia verruciformis), der Bewegungsorgane (Myositis, Myalgien), Behandlung der Maul- und Klauenseuche der Paarhufer, des Colorado-Zeckenfiebers, des Dengue-Syndroms, des hämorrhagischen Fiebers, der Frühsommermeningoenzephalitis (FSME) und des Gelbfiebers.

Die beschriebenen Verbindungen, d.h. die phosphororganische Verbindungen nach Formel (I) und (III) und Ester und Amide derselben an der Phosphinogruppe sowie Salze derselben zeigen eine starke zytotoxische Wirksamkeit gegenüber ein- und mehrzelligen Parasiten, insbesondere gegenüber den Erregern der Malaria und der Schlafkrankheit. Demgemäß sind die erfindungsgemäßen Verbindungen für die Behandlung von Infektionskrankheiten brauchbar, die durch Viren, Bakterien, Parasiten und Pilze bei Mensch und Tier verursacht werden. Die Verbindungen sind auch für den Einsatz zur Vorbeugung von Erkrankungen, die durch Viren, Bakterien, Parasiten und Pilze hervorgerufen werden, insbesondere als Malariaphylaxe und als Schlafkrankheitsphylaxe geeignet.

Die erfindungsgemäßen phosphororganischen Verbindungen, hierzu gehören im allgemeinen pharmazeutisch verträgliche Salze, Amide, Ester, ein Salz eines solchen Esters, oder aber Verbindungen, die bei Applikation die erfindungsgemäßen Verbindungen als Stoffwechselprodukte oder Abbauprodukte bereitstellen, auch "Prodrugs" genannt, können für die Verabreichung in irgendeiner geeigneten Weise analog zu bekannten antiinfektiös wirkenden Mitteln (gemischt mit einem nicht toxischen pharmazeutisch akzeptablen Träger) zubereitet werden.

Zu pharmazeutisch akzeptablen Salzen der Verbindungen gehören Salze, die die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln (I) und (III) in ihrer protonierten Form als Ammoniumsalz anorganischer oder organischer Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Zitronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, p-Toluolsulfonsäure, bilden.

Pharmazeutisch besonders geeignet sind auch die Salze, die durch geeignete Auswahl von  $X_3$  und  $X_4$  gebildet werden, wie Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Ammoniumsalz, Ethanolaminsalz, Triethylaminsalz, Dicyclohexylaminsalz und Salze einer Aminosäure wie Argininsalz, Asparaginsäuresalz, Glutaminsäuresalz.

Die Aktivität der Substanzen wird in einem Versuchssystem bestimmt. Dieses System beruht auf der Messung der Inhibition des Wachstums von Bakterien, Parasiten, Viren, Pilze oder Pflanzen in vitro. Hierzu werden zum Teil Versuchsverfahren verwendet, die dem Fachmann bekannt sind.

Zum Beispiel wird zur Bestimmung der Antimalaria Aktivität die Inhibition des Wachstums von Malaria Parasiten in Blutkulturen bestimmt.

Die Bestimmung der antibakteriellen Aktivität beruht auf Messung der Hemmung von Bakterienwachstum auf Nährböden und in Flüssigkulturen.

Die Bestimmung der antiviralen Aktivität beruht auf Inhibition der Bildung von viralen Elementen in Zellkulturen.

Die Bestimmung der fungiziden Aktivität beruht auf Inhibition des Wachstums von Pilzen auf Nährböden und in Flüssigkulturen.

Einige der Mikroorganismen, die untersucht werden sollen, können nur in Tiermodellen untersucht werden. Hier werden die entsprechenden Modelle angewendet.

Substanzen, die eine Wirksamkeit in den in vitro Meßsystemen zeigen, werden in in vivo Modellen weiter untersucht. Die antiparasitäre, antivirale, fungizide oder antibakterielle Aktivität wird in den entsprechenden Tiermodelle weiter evaluiert.

Das Screening nach herbizider Aktivität wird mittels Algensystemen und Messung der Isoprenemission von Pflanzen unter Standardbedingungen bestimmt.

Die pharmazeutisch wirksamen Mittel können in Form von pharmazeutischen Zubereitungen in Dosierungseinheiten zubereitet werden. Dies bedeutet, daß die Zubereitung in Form einzelner Teile, z. B. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suppositorien und Ampullen vorliegen, deren Wirkstoffgehalt einem Bruchteil oder einem Vielfachen einer Einzeldosis entsprechen. Die Dosierungseinheiten können z. B. 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen oder 1/2, 1/3 oder 1/4 einer Einzeldosis enthalten. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben oder einem

Drittel oder einem Viertel einer Tagesdosis entspricht.

Unter nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen sind feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art zu verstehen.

Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotions, Puder und Sprays genannt. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können den oder die Wirkstoffe neben den üblichen Trägerstoffen enthalten, wie (a) Füll- und Streckmittel, z. B. Stärken, Milchzucker, Rohrzucker, Glukose, Mannit und Kieselsäure, (b) Bindemittel, z. B. Carboxymethylcellulose, Alginate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, (c) Feuchthaltemittel, z. B. Glycerin, (d) Sprengmittel, z. B. Agar-Agar, Calciumcarbonat und Natriumcarbonat, (e) Lösungsverzögerer, z. B. Paraffin und (f) Resorptionsbeschleuniger, z. B. quaternäre Ammoniumverbindungen, (g) Netzmittel, z. B. Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, (h) Adsorptionsmittel, z. B. Kaolin und Bentonit und (i) Gleitmittel, z. B. Talkum, Calcium- und Magnesiumstearat und feste Polyethylenglykole oder Gemische der unter (a) bis (i) aufgeführten Stoffe.

Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit den üblichen, gegebenenfalls Opakisierungsmittel enthaltenden Überzügen und Hüllen versehen sein und auch so zusammengesetzt sein, daß sie den oder die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil des Intestinaltraktes gegebenenfalls verzögert abgeben, wobei als Einbettungsmassen z. B. Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden können.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Suppositorien können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Polyethylenglykole, Fette, z. B. Kakaofett und höhere Ester (z. B. C<sub>14</sub>-Alkohol mit C<sub>16</sub>-Fettsäure) oder Gemische dieser Stoffe.

Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragant, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silikone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

Puder und Sprays können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polya-

midpulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel, z. B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, enthalten.

Lösungen und Emulsionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z. B. Wasser, Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Ricinusöl und Sesamöl, Glycerin, Glycerinformal, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Zur parenteralen Applikation können die Lösungen und Emulsionen auch in steriler und blutisotonischer Form vorliegen.

Suspensionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, z. B. Wasser, Ethylalkohol, Propylenglykol, Suspendiermittel, z. B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbit- und Sorbitan-Ester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Tragant oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Die genannten Formulierungsformen können auch Färbemittel, Konservierungsstoffe sowie geruchs- und geschmacksverbessernde Zusätze, z. B. Pfefferminzöl und Eukalyptusöl und Süßmittel, z. B. Saccharin, enthalten.

Die Wirkstoffe der Formeln (I) und (III) sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen, vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5 Gew.-%, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

Die pharmazeutischen Zubereitungen können außer den Verbindungen der Formel (I) und (III) auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die Verbindungen können mit bisher beschriebenen Substanzen mit antibakterieller, antiviraler, antimykotischer und antiparasitärer Eigenschaften verwendet werden. Hierzu gehören insbesondere Verbindungen, die bereits in der Therapie Anwendung gefunden haben oder noch angewendet werden. Hierzu sind insbesondere geeignet Stoffe, die in der in der Roten Liste oder in Simon/Stille, Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis, 9. Auflage 1998 Schattauer Verlag, oder unter <http://www.customs.treas.gov/imp-exp/rulings/harmoniz/hrm129.html> im Internet mitaufgeführt. Insbesondere können die Derivate mit Penicilline, Benzylpenicillin (Penicillin G), Phenoxypenicilline, Isoxazolylpenicilline, Aminopenicilline, Ampicillin,

Amoxixillin, Bacampicillin, Carboxypenicillin, Ticarcillin, Temocillin, Acylaminopenicilline, Azlocillin, Mezlocillin, Piperacillin, Apalcillin, Mecillinam, Cephalosporine, Cefazolin-Gruppe, Cefuroxim-Gruppe, Cefoxitin-Gruppe, Cefoxitin, Cefotetan, Cefmetazol, Latamoxef, Flomoxef, Cefotaxim-Gruppe, Cefozidim, Ceftazidim-Gruppe, Ceftazidim, Cefpirom, Cefepim, übrige Cephalosporine, Cefsulodin, Cefoperazon, Oralcephalosporine der Cefalexin-Gruppe, Loracarbef, Cefprozil, neue Oralcephalosporine mit erweitertem Spektrum, Cefixim, Cefpodoxim-Proxetil, Cefuroxim-Axetil, Cefetamet, Cefotiam-Hexetil, Cefdinir, Cefibuten, andere  $\beta$ -Lactam-Antibiotika, Carbapenem, Imipenem /Cilastatin, Meropenem, Biapenem, Aztreonam,  $\beta$ -Lactamase-Hemmer, Clavulansäure/Amoxicillin, Clavulansäure/Ticarcillin, Sulbactam/Ampicillin, Tazobactam/Piperacillin, Tetracycline, Oxytetracyclin, Rolitetraxyl, Doxycyclin, Minocyclin, Chloramphenicol, Aminoglykoside, Gentamicin, Tobramycin, Netilmicin, Amikacin, Spectinomycin, Makrolide, Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin, Azithromycin, Dirithromycin, Spiramycin, Josamycin, Lincosamide, Clindamycin, Fusidinsäure, Glykopeptid-Antibiotika, Vancomycin, Tecoplanin, Pristinamycin-Derivate, Fosfomycin, Antimikrobielle Folsäureantagonisten, Sulfonamide, Co-Trimoxazol, Trimethoprim, andere Diaminopyrimidin-Sulfonamid-Kombinationen, Nitrofurane, Nitrofurantoin, Nitrofurazon, Gyrase-Hemmer (Chinolone), Norfloxacin, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Sparfloxacin, Enoxacin, Fleroxacin, Pefloxacin, Lomefloxacin, Bay Y3118, Nitroimidazole, antimykobakterielle Mittel, Isoniazid, Rifampicin, Rifabutin, Ethambutol, Pyrazinamid, Streptomycin, Capreomycin, Prothionamid, Terizidon, Dapson, Clofazimin, Lokalantibiotika, Bacitracin, Tyrothricin, Polymyxine, Neomycin, Kanamycin, Paromomycin, Mupirocin, antivirale Mittel, Acyclovir, Ganciclovir, Azidothymidin, Didanosin, Zalcitabin, Thiacytidin, Stavudin, Ribavirin, Idoxuridin, Trifluridin, Foscarnet, Amantadin, Interferone, Tibol-Derivate, Proteinase-Inhibitoren, Antimykotika, Polyene, Amphotericin B, Nystatin, Natamycin, Azole, Azole zur septischen Therapie, Miconazol, Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol, UK-109.496, Azole für lokale Anwendung, Clotrimazol, Econazol, Isoconazol, Oxiconazol, Bifonazol, Flucytosin, Griseofulvin, Ciclopiroxolamin, Tolnaftat, Naftifin, Terbinafin, Amorolfen, Antrachinone, Betulinic acid, Semianthrachinone, Xanthone, Naphtoquinone, Aryaminoalkohole, Chinin, Quinidine, Mefloquin, Halofantrin, Chloroquin, Amodiaquin, Acridin, Benzonaphthyridin, Mepacrin, Pyronaridin, Dapson, Sulfonamide, Sulfadoxin, Sulfalene, Trimethoprim, Proguanil, Chlorproguanil, Diaminopyrimidine, Pyrimethamin, Primaquin, Aminoquinoline, WR 238,605, Tetracyclin, Doxycyclin, Clindamycin, Norfloxacin, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Artemisinin, Dihydroartemisinin, 10b artemether, Arteether, Artesunat, Atovaquon, Suramin, Melarsoprol, Nifurtimox, Stibogluconat-Natrium, Pentamidin, Amphotericin B, Metronidazol, clioquinol, Mebendazol, Niclosamid, Praziquantel, Pyrantel, Tiabendazol, Diethylcarbamazin, Ivermectin, Bithionol, Oxamniquin, Metrifonat, Piperazin, Embonat.

Ferner können die phosphororganischen Verbindungen in den pharmazeutischen Mitteln in



Kombination mit Sulfonamid, Sulfadoxin, Artemisinin, Atovaquon, Chinin, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin, Halofantrin, Pyrimethamin, Artesin, Tetracycline, Doxycyclin, Proguanil, Metronidazol, Praziquantil, Niclosamid, Mebendazol, Pyrantel, Tiabendazol, Diethylcarbazin, Piperazin, Pyrvinium, Metrifonat, Oxamniquin, Bithionol oder Suramin oder mehreren dieser Substanzen vorliegen.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z. B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

Die genannten Zubereitungen können bei Mensch und Tier entweder oral, rektal, parenteral (intravenös, intramuskulär, subkutan), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, lokal (Puder, Salbe, Tropfen) und zur Therapie von Infektionen in Hohlräumen, Körperhöhlen angewendet werden. Als geeignete Zubereitungen kommen Injektionslösungen, Lösungen und Suspensionen für die orale Therapie, Gele, Aufgußformulierungen, Emulsionen, Salben oder Tropfen in Frage. Zur lokalen Therapie können ophtalmologische und dermatologische Formulierungen, Silber- und andere Salze, Ohrentropfen, Augensalben, Puder oder Lösungen verwendet werden. Bei Tieren kann die Aufnahme auch über das Futter oder Trinkwasser in geeigneten Formulierungen erfolgen. Ferner können Gele, Pulver, Puder, Tabletten, Retard-Tabletten, Premixe, Konzentrate, Granulate, Pellets, Tabletten, Boli, Kapseln, Aerosole, Sprays, Inhalate bei Mensch und Tier angewendet werden. Ferner können die erfindungsgemäßen Verbindungen in andere Trägermaterialien wie zum Beispiel Kunststoffe, (Kunststoffketten zur lokalen Therapie), Kollagen oder Knochenzement eingearbeitet werden.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe der Formel (I) und (III) in Gesamtmengen von etwa 0,05 bis etwa 600, vorzugsweise 0,5 bis 200 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 200, insbesondere 1 bis 60 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Patienten, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt.

So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der obengenannten Menge Wirkstoff auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muß. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch den Fachmann aufgrund seines Fachwissens

erfolgen.

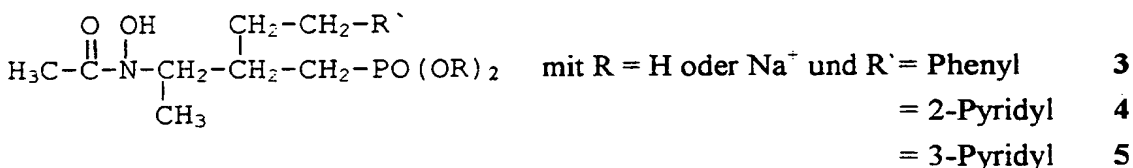
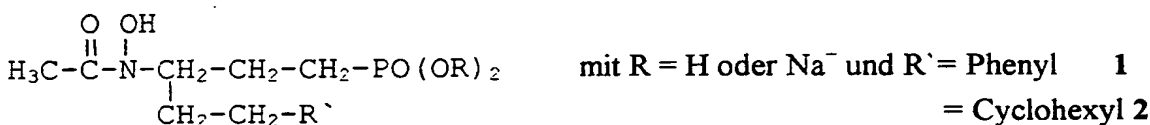
Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in den üblichen Konzentrationen und Zubereitungen bei Tieren zusammen mit dem Futter bzw. mit Futterzubereitungen oder mit dem Trinkwasser gegeben werden.

Ferner können die erfindungsgemäßen Verbindungen hervorragend als Bakterizide, Fungizide und Herbizide bei Pflanzen eingesetzt werden.

Prinzipiell weiß der Fachmann, wie er die erfindungsgemäßen Stoffe zu synthetisieren hat. Im folgenden werden einige Beispiele für Synthesen angegeben.

### Beispiele

#### Synthesewege für Verbindungen des Aussehen



#### Beispiel 1:

##### 3-Oxobutylphosphonsäurediethylester (1a)

Nach Lit.: R.G. Harvey Tetrahedron 1966, 22, 2561-73 legt man in 30 ml Phenol 0,1 mol Vinylmethylketon und 0.125 mol Triethylphosphit vor und erwärmt unter Argon 24 h auf 100 °C. Die Reaktionslösung wird bis zu einer Temperatur von 110°C/8·10<sup>2</sup> Pa (6 Torr) eingengt, wobei das verunreinigte Produkt 1a mit in das Destillat übergeht. Die Reinigung erfolgt chromatographisch an Silicagel mit Ether/Pentan im Verhältnis 1:1 als Laufmittel.

##### 3-Oxo-5-phenylpentylphosphonsäurediethylester (1b)

Zu einer gerührten Suspension von 300 mmol Natriumhydrid, die mit n-Pentan gewaschen wurde, gibt man 250 ml THF und tropft bei Zimmertemperatur 280 mmol 3-Oxobutylphosphonsäurediethylester (1a) zu. Nach 2-stündigem Rühren bei gleicher Temperatur wird mit einer Eis/Kochsalz-Mischung gekühlt und 1,3 Äquivalente n-BuLi zugetropft. Nach weiteren 2 h Rühren bei 0°C gibt man 310 mmol Benzylbromid - gelöst in 50 ml THF - langsam

zu. Man läßt auf Zimmertemperatur erwärmen, rührt weitere 3 h und versetzt mit 20 ml 1 molarer HCl. Die Reaktionslösung wird auf Eiswasser gegeben, 3 x mit je 100 ml Chloroform extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die Reinigung von **1b** erfolgt chromatographisch an Silicagel mit Methylenchlorid und Essigsäureethylester als Laufmittel.

(Reaktionsbedingungen vgl.: B. Resul, J. Stjernschantz, K. No, C. Liljebris, G. Selén, M. Astin, M. Karlsson, L.Z. Bito J. Med. Chem. 1993, 36, 243-248)

#### (1-Phosphonsäurediethylester)-5-phenyl-pentan-3-on-oxim (1c)

Zu einer Lösung von 18 mmol **1b** in 150 ml Ethanol gibt man 1,9 Äquivalente Hydroxylaminhydrochlorid und rührt 24 h. Dann quentscht man mit 100 ml Wasser und entfernt Ethanol und Teile von Wasser unter reduziertem Druck bis Oxim (**1c**) ausfällt. Das Produkt (**1c**) kann durch Umkristallisieren aus Ether gereinigt werden.

(Reaktionsbedingungen vgl.: T.M. Baltazor J. Org. Chem. 1980, 45, 2519-22 oder O. Tsuge et al. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1987, 60, 2463-73)

#### 3-N-(Hydroxylamino)-3-(2-phenylethyl)-propylphosphonsäure-diethylester (1d)

Natriumcyanohydridborat ( $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ) wird ohne weitere Reinigung eingesetzt. 4 mmol Oxim **1c**, gelöst in wenig Methanol, wird mit 2 Tropfen Bromcresol Grün versetzt und so lange 6 n KOH zugetropft, bis ein Farbumschlag von gelb nach grün zu beobachten ist. Man gibt 3 mmol  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  zu, rührt 3 h bei Zimmertemperatur und quencht tropfenweise mit Methanol/HCl bis ein Farbumschlag von grün nach gelb beobachtet wird. Die Reaktionsmischung gibt man in 10 ml Wasser und stellt mit 6 n KOH einen pH-Wert  $> 10$  ein. Nach Sättigung der wäßrigen Phase mit Kochsalz wird 5 Mal mit je 10 ml Chloroform extrahiert, diese vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Die Reinigung von Hydroxylamin (**1d**) erfolgt chromatographisch an Kieselgel.

(Reaktionsbedingungen vgl.: R.F. Borch, M.D. Bernstein, D.H. Dupont J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 2897-2904 oder A.O. Stewart et al. J. Med. Chem. 1997, 40, 1955-68)

#### 3-(N-Hydroxylamino)-5-phenyl-pentylphosphonsäure (1e)

Zu 0,06 mol Ester (**1d**) gibt man unter Eiskühlung 130 ml konz. HCl und erwärmt 6 h unter Rückfluß (Ölbad: 150 °C). Nach dem Abkühlen wird die gelb-braun gefärbte Lösung unter reduziertem Druck eingeeengt, in ca. 30 ml Wasser aufgenommen und mit Aktivkohle behandelt, bis eine nahezu farblose Lösung entsteht. Diese wird erneut unter reduziertem Druck eingeeengt, mit ca. 30 ml Wasser aufgenommen und mit  $\text{NaHCO}_3$  ein pH-Wert von 4-5 eingestellt. Der ausfallende weiß bis beige Niederschlag wird filtriert und kann mit Wasser/Ethanol gewaschen werden. 3-N-(Hydroxylamino)-5-phenyl-pentylphosphonsäure (**1e**) entsteht dabei in akzeptablen Ausbeuten und wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

**3-N-Acetyl-3-N-(hydroxylamino)-5-phenyl-pentylphosphonsäure (1)**

0,013 mol 3-(N-Hydroxylamino)-5-phenyl-pentylphosphonsäure (1e) wird in 20 ml Wasser vorgelegt und 4,51 g (0,044 mol) Essigsäureanhydrid bei Zimmertemperatur dazu getropft. Nach 1,5-stündigem Rühren bei gleicher Temperatur stellt man mit 2 n NaOH einen pH-Wert von 2,5 ein, engt die Lösung unter reduziertem Druck ein, nimmt in 40 ml Wasser auf und engt erneut ein. Diese Prozedur wird einmal wiederholt. Dann wäscht man mehrmals mit Ether, wobei dieser per Dekantieren entfernt wird, löst in ca. 5-10 ml Ethanol und wiederholt das Waschen mit Ether. Die wäßrige Phase wird auf 50 ml aufgefüllt und mit 2 n NaOH ein pH-Wert von 6,5 eingestellt. Nach Abziehen flüchtiger Bestandteile unter reduziertem Druck wird zum Entfernen restlichen Wassers mit n-Butanol versetzt, das ebenfalls unter reduziertem Druck (bis Ölpumpenvakuum) entfernt wird. Das zurückbleibende Öl kocht man mit Isopropanol auf, das verworfen wird und zerreibt das zurückbleibende glasartige Harz zu einem Feststoff, der aus Methanol durch Zugabe größerer Mengen Aceton umkristallisiert werden kann.

**Beispiel 2:****3-N-Acetyl-3-N-(hydroxylamino)-5-cyclohexyl-pentylphosphon-säure (2)**

Die Synthese von 2 folgt der unter 1 beschriebenen. Die einzige Änderung tritt im zweiten Reaktionsschritt auf, wo Brommethylcyclohexan anstelle von Benzylbromid eingesetzt wird. So erhält man nicht 3-Oxo-5-phenyl-pentylphosphonsäurediethyl-ester (1b) sondern 3-Oxo-5-cyclohexyl-pentylphosphonsäuredi-ethylester (2b), das wie oben beschrieben weiter behandelt wird.

**Beispiele 3 bis 5:**

Mögliche Edukte sind die an C5-Phenyl, 2-Pyridyl oder 3-Pyridyl substituierten Pentan-2-one, die in der Literatur bereits beschrieben sind:

**5-Phenyl-2-pentanone (3a)**

Nach Lit.: F.C. Montgomery, W.H. Saunders, Jr. J. Org. Chem. 1976, 41, 2368-72 wird zu 200 ml absolutem Ethanol 7,6 g Natrium gegeben. Nachdem sich dieses gelöst hat, tropft man 43 g (0,33 mol) Acetylessigsäureethylester innerhalb einer Stunde zu, erhitzt eine Stunde unter Rückfluß, läßt 65 g 2-Phenylethylbromid langsam dazu tropfen und erhitzt erneut unter Rückfluß (21 h). Nach Abkühlen und Filtrieren wird destilliert. Das Produkt wird zunächst mit 350 ml 5 %igem Natriumhydroxyd 5 h auf 90 °C erwärmt, dann mit 150 ml 50 %iger Schwefelsäure 5 h bei gleicher Temperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Produkt 48 h lang stehen gelassen, mit Diethylether extrahiert, die vereinigten Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und 3a schließlich destillativ in guter Ausbeute gewonnen (Sdp.: 132-134 °C,  $2,3 \cdot 10^3$  Pa (17 Torr)).

**5-(2-Pyridyl)-2-pentanon (4a)**

Nach Lit.: F. Noel, Albertson J. Am. Chem. Soc. 1950, 72, 2594-99 wird eine Reaktionsmischung aus 50 g Acetylaceton, 1,5 g Natrium und 108 g 2-Vinylpyridin 7 h unter Rückfluß erhitzt. Die Produkte lassen sich bei  $1,5 \cdot 10^2$  Pa (1,1 Torr) als gelbes Öl destillieren (Sdp.: 90 - 127 °C). Fraktionierte Destillation dieses Öls ergibt 11,9 g 5-(2-Pyridyl)-2-pentanon (4a) vom Siedepunkt 88 - 105 °C und  $1,3 \cdot 10^2$  Pa (1,0 Torr).

**5-(3-Pyridyl)-2-pentanon (5a):**

(nach: J.W. Tilley, P. Levitan, J. Lind, A.F. Welton, H.J. Crowley, L.D. Tobias, M. O'Donnell J. Med. Chem. 1987, 30, 185-93; Swern-Oxidation des Alkohols)

59,5 ml Oxalylchlorid in 1,4 l absolutem Dichlormethan werden auf -60 °C gekühlt und 96 ml absolutes DMSO - gelöst in 280 ml absolutes Dichlormethan - langsam zugetropft. Nach 15-minütigem Rühren bei -60 °C tropft man 93 g 5-(3-Pyridyl)-2-pentanol in 470 ml des gleichen Lösungsmittels bei -60 °C zu. Nach 20-minütigem Rühren gibt man 396 ml Triethylamin langsam hinzu, rührt für weitere 20 min bei -60 °C und läßt auf Zimmertemperatur erwärmen. Schließlich gibt man die Reaktionslösung auf 700 ml Eiswasser, das zuvor mit NaOH-Pastillen versetzt wurde. Nach dem Trennen der Phasen wird die wäßrige, alkalische Phase 3x mit je 300 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 4 x 500 ml Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und eingeeengt. Nach Destillation erhält man in guter Ausbeute 5a vom Sdp.: 98-104°C,  $3 \cdot 10^1$  Pa (0,2 Torr).

**Brommethylphosphonsäurediethylester (3b)**

(nach P.C. Crofts, G.M. Kosolapoff J. Am. Chem. Soc. 1953, 75, 5738-40)

126 g Triethylphosphit und 162 g Dibrommethan werden in einem Autoklaven 4 h auf 170 °C erhitzt. Aus der Reaktionsmischung läßt sich Brommethylphosphonsäurediethylester in mäßiger Ausbeute durch Destillation isolieren (Sdp.: ca. 50 °C, 7 Pa (0,05 Torr)). Eine zweite fraktionierte Destillation wurde angeschlossen.

**Beispiele 7 bis 9:**

Die Darstellung der 3-Oxo-2-(2-R'-ethyl)-butylphosphonsäure-diethylester mit R' = Phenyl, 2-Pyridyl und 3-Pyridyl erfolgt durch Erzeugen des thermodynamisch stabilisierten Trimethylsilylenolethers der Ketone 3a, 4a und 5a und nachfolgende Umsetzung mit Brommethylphosphonsäurediethylester (3b):

**3-Oxo-2-(2-phenylethyl)-butylphosphonsäurediethylester (3c)**

(Exemplarische Umsetzung von 3a mit Brommethylphosphonsäurediethylester. Diese über den thermodynamisch stabilisierten Trimethylsilylenolether verlaufende Reaktion läßt sich auf gleiche Weise mit 4a und 5a durchführen)

Darstellung der Trimethylsilylenolether; hier exemplarisch: 5-Phenyl-2-Trimethylsilyl-2-pentanol (3c')

Zu 0,3 mol Trimethylchlorsilan und 0,6 mol Triethylamin in 100 ml absolutem Dimethylformamid (DMF) tropft man 0,25 mol 5-Phenyl-2-pentanon (3a) und rührt 3 Tage bei einer Temperatur von 110 °C. Nach Verdünnen der Lösung mit 200 ml Pentan wäscht man 3 mal mit je 300 ml NaHCO<sub>3</sub>-haltiger kalter wäßriger Lösung. Die organische Phase wird nun nacheinander mit kalter 1,5 molarer wäßriger HCl und mit kalter wäßriger NaHCO<sub>3</sub> Lösung gewaschen, wobei schnell gearbeitet werden muß. Nach Trocknen und Einengen unter reduziertem Druck bis zu maximalem Ölpumpenvakuum können Nebenprodukte und Edukte entfernt werden. Die Isolierung des thermodynamisch stabilisierten Enolethers 3c' gelingt per Hochdruckflüssigkeitschromatographie an einer Diolphase (UV-Detektion, Laufmittel: Dichlormethan, *tert*-Butylmethylether).

(Reaktionsbedingungen vgl.: H.O. House, L.J. Czuba, M. Gall, H.D. Olmstead J. Org. Chem. 1969, 34, 2324 und I. Peterson Tetrahedron 1988, 44, 4207-19 sowie I. Fleming, I. Paterson Synthesis, 1979, 736-38.

Darstellung der 2-(2-R'-ethyl)-substituierten 3-Oxo-butylphosphonsäureester; hier exemplarisch: 3-Oxo-2-(2-phenylethyl)-butylphosphonsäurediethylester (3c)

5,5 mmol TiCl<sub>4</sub> in 5 ml absolutem Dichlormethan wird bei -20 °C unter Argon zu einer Lösung von 5 mmol O-silyliertem Enolat 3c' und 6 mmol Brommethylphosphonsäurediethylester (3b) in 5 ml absolutem Dichlormethan getropft. Nach ca. einer Stunde gibt man die Reaktionslösung auf 25 ml wäßrige gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, extrahiert mehrmals mit Ether, trocknet die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub>, engt unter reduziertem Druck ein und reinigt das Produkt 3c per Säulenchromatographie an Silicagel.

3-Oxo-2-(2-phenylethyl)-butylphosphonsäurediethylester (3c) sowie 3-Oxo-2-[2-(2-pyridyl)ethyl]-butylphosphonsäurediethylester (4c) und 3-Oxo-2-[2-(3-pyridyl)ethyl]-butylphosphonsäurediethylester (5c) lassen sich dann, wie bereits unter 1 beschrieben, durch Überführung ins Oxim, die Reduktion zum Hydroxylamin, die anschließende Hydrolyse und eine Acetylierung in die Produkte

3-Acetyl-3-(N-hydroxylamino)-3-methyl-2-(2-phenylethyl)-propylphosphonsäure (3)

3-Acetyl-3-(N-hydroxylamino)-3-methyl-2-[2-(2-pyridyl)ethyl]-propylphosphonsäure (4)

und 3-Acetyl-3-(N-hydroxylamino)-3-methyl-2-[2-(3-pyridyl)ethyl]-propylphosphonsäure (5)

überführen. Die Reaktionsbedingungen samt eingesetzter Relationen entsprechen den unter **Beispiel 1** beschriebenen.

**Beispiel 10**

**Antibakterielle Wirkung der oben angegebenen Verbindungen 1 bis 5**

In 5 Kulturröhrchen wurde eine Verdünnungsserie mit den Konzentrationen 500, 100, 50, 10 und 0  $\mu\text{mol l}^{-1}$  der einzelnen Verbindungen 1 bis 5 in LB-Medium in einem Volumen von 0,5 ml vorgelegt. Die Röhrchen wurden mit je 10  $\mu\text{l}$  aus der Übernachtskultur von *E. coli* K12 inokuliert und über Nacht bei 37°C geschüttelt. Das Wachstum der Bakterien wurde durch Trübung des Mediums beurteilt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 aufgeführt.

**Beispiel 11**

Die Antimalaria-Wirksamkeit der Verbindungen 1 bis 5 wurde an in-vitro-Kulturen des Malaria-Erregers *Plasmodium falciparum* bestimmt. Die Vertiefungen einer 96-well- Mikrotiterplatte wurden mit je 200  $\mu\text{l}$  einer asynchronen *Plasmodium falciparum*-Kultur bei 0,4 % Parasitämie und 2 % Hämatokrit beschickt. Dann wurde eine serielle Verdünnungsreihe der Verbindungen in Dreierschritten zwischen Konzentrationen von 100 bis 0,14  $\mu\text{mol l}^{-1}$  hergestellt. Die Platten werden bei 37°C, 3 %  $\text{CO}_2$  und 5 %  $\text{O}_2$  über einen Zeitraum von 48 Stunden inkubiert. Dann wurden zu jedem well 30  $\mu\text{l}$  Medium supplementiert mit 27  $\mu\text{Ci ml}^{-1}$  [ $^3\text{H}$ ]-Hypoxanthin zugefügt. Nach 24-stündiger Inkubation wurden die Parasiten durch Filtration auf Glasfaserfilter geerntet und die incorporierte Radioaktivität gemessen. Die Inhibition des Parasitenwachstums wurde als prozentuale Inhibition der Tritiumcorporation gemessen. Die Inhibition des Parasitenwachstums wurde als prozentuale Inhibition der Tritiumcorporation bezogen auf einen Vergleich ohne Substanz ausgedrückt. Durch Extrapolation der Werte wurde die halbmaximale inhibitorische Konzentration ( $\text{IC}_{50}$ ) der Substanz bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1

	Beispiel 10	Beispiel 11
Verbindungen	$\text{IC}_{50}$ -Werte <i>E. coli</i> (nM)	$\text{IC}_{50}$ -Werte <i>Plasmodium falciparum</i> (nM)
1	468	215
2	324	157
3	762	405
4	736	375
5	318	183

Patentansprüche

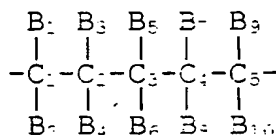
## 1. Phosphororganische Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in der  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem  $\text{C}_{1-9}$ -Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy- $\text{C}_{1-9}$ -alkyl, substituiertem und unsubstituiertem  $\text{C}_{1-9}$ -Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem  $\text{C}_{1-9}$ -Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest, Halogen,  $\text{OX}_1$  und  $\text{OX}_2$  besteht,

wobei  $\text{X}_1$  und  $\text{X}_2$  gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem  $\text{C}_{1-9}$ -Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy- $\text{C}_{1-9}$ -alkyl, substituiertem und unsubstituiertem  $\text{C}_{1-9}$ -Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem  $\text{C}_{1-9}$ -Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest besteht,

in der A der folgenden Formel (II) entspricht:



wobei ein oder mehrere der Kohlenstoffatome, ausgewählt aus der Gruppe  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$ , mitsamt ihren Substituenten auch wegfallen können, und mindestens ein vorliegender Substituent von  $\text{B}_1$  bis  $\text{B}_{10}$  eine  $\text{C}_{3-8}$ -Cycloalkyl- $(\text{C}_{0-9})$ -alkylgruppe ist, wobei sowohl die  $\text{C}_{3-8}$ -Cycloalkylgruppe als auch die  $\text{C}_{0-9}$ -Alkylgruppe ein oder mehrere Doppelbindungen aufweisen können und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppe durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können, und wobei sowohl die Cycloalkylgruppe als auch die Alkylgruppe mit Hydroxy-, Halogen-, Amino-, Oxo-gruppen mit verzweigten oder unverzweigten  $\text{C}_{1-9}$ -Alkylgruppen und  $\text{C}_{2-9}$ -



Alkenylgruppen substituiert sein können, wobei die C<sub>1-9</sub>-Alkylgruppen und C<sub>2-9</sub>-Alkenylgruppen mit Wasserstoff-, Hydroxy-, Amino-, Halogen- und Oxogruppen substituiert sein können, und die restlichen vorliegenden Substituenten B<sub>1</sub> bis B<sub>10</sub> aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Hydroxy-, Halogen-, Aminogruppen, C<sub>1-26</sub>-Alkylresten, C<sub>1-26</sub>-Alkoxy-resten, C<sub>1-26</sub>-Alkoxy-C<sub>1-26</sub>-Alkylresten besteht oder beide Substituenten eines C-Atoms zusammen eine Oxogruppe bilden, wobei jeder C<sub>1-26</sub>-Alkylrest und jeder C<sub>1-26</sub>-Alkoxyrest verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppelbindungen ungesättigt sein kann und mit Hydroxy-, Amino-, Halogen- und Oxogruppen substituiert sein kann,

in der R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkyl, Hydroxy-C<sub>1-26</sub>-alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, Halogen, OX<sub>3</sub> und OX<sub>4</sub> besteht,

wobei X<sub>3</sub> und X<sub>4</sub> gleich oder verschieden sind und aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy- C<sub>1-26</sub>-alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht, und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Salze der Ester.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die phosphororganischen Verbindungen der Formel (II)



entsprechen, wobei

X<sub>1</sub> Wasserstoff ist und R<sub>2</sub> ein Acylrest, besonders bevorzugt ein Formylrest oder Acetylrest, ist und R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und A die gleiche Bedeutung wie in Formel (I) haben.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß  $X_3$  und  $X_4$  aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus  $OX_3$  und  $OX_4$  besteht, und  $X_3$  und  $X_4$  aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium, oder Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten.
4. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Kohlenstoffkette von A mit der Formel (II) aus drei Kohlenstoffatomen  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  besteht.
5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß  $B_1$  und  $B_2$  zusammen oder  $B_7$  und  $B_8$  zusammen eine Oxogruppe bilden und die Kohlenstoffkette in A aus den vier Kohlenstoffatomen  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$  besteht.
6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Kohlenstoffkette von A mit der Formel (II) aus vier Kohlenstoffatomen  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$  besteht und  $B_7$  oder  $B_8$  oder beide eine Hydroxygruppe sind.
7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Kohlenstoffkette bevorzugt aus den 5 Kohlenstoffatomen  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  besteht, wobei  $B_1$  und  $B_2$  zusammen eine Oxogruppe bilden und  $B_9$  oder  $B_{10}$  eine Hydroxylgruppe sind oder  $B_9$  und  $B_{10}$  zusammen ebenfalls eine Oxogruppe bilden.
8. Verbindung nach Anspruch 6 oder Anspruch 7 in Abhängigkeit von Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_3$  oder  $R_4$  oder beide Methylengruppen sind.
9. Verwendung von phosphororganischen Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Behandlung von infektiösen Prozessen bei Mensch und Tier, die durch Viren, Bakterien, Pilze oder Parasiten hervorgerufen werden und als Fungizid, Bakterizid oder Herbizid bei Pflanzen.
10. Verwendung nach Anspruch 9 zur Behandlung von Infektionen, verursacht durch Bakterien, Viren, Pilze oder ein- oder mehrzellige Parasiten.
11. Verwendung nach Anspruch 10 zur Behandlung von Infektionen, die durch Bakterien hervorgerufen werden, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Bakterien der Familie Propionibacteriaceae, insbesondere der Gattung Propionibacterium, insbesondere die Art Propionibacterium acnes, Bakterien der Familie Actinomycetaceae, insbesonde-

re der Gattung *Actinomyces*, Bakterien der Gattung *Corynebacterium*, insbesondere die Arten *Corynebacterium diphtheriae* und *Corynebacterium pseudotuberculosis*, Bakterien der Familie *Mycobacteriaceae*, der Gattung *Mycobacterium*, insbesondere die Arten *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* und *Mycobacterium avium*, Bakterien der Familie *Chlamydiaceae*, insbesondere die Spezies *Chlamydia trachomatis* und *Chlamydia psittaci*, Bakterien der Gattung *Listeria*, insbesondere die Art *Listeria monocytogenes*, Bakterien der Art *Erysipelthrix rhusiopathiae*, Bakterien der Gattung *Clostridium*, Bakterien der Gattung *Yersinia*, der Spezies *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia enterocolitica* und *Yersinia ruckeri*, Bakterien der Familie *Mycoplasmataceae*, der Gattungen *Mycoplasma* und *Ureaplasma*, insbesondere die Art *Mycoplasma pneumoniae*, Bakterien der Gattung *Brucella*, Bakterien der Gattung *Bordetella*, Bakterien der Familie *Neisseriaceae*, insbesondere der Gattungen *Neisseria* und *Moraxella*, insbesondere die Arten *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* und *Moraxella bovis*, Bakterien der Familie *Vibrionaceae*, insbesondere der Gattungen *Vibrio*, *Aeromonas*, *Plesiomonas* und *Photobacterium*, insbesondere die Arten *Vibrio cholerae*, *Vibrio anguillarum* und *Aeromonas salmonicida*, Bakterien der Gattung *Campylobacter*, insbesondere die Arten *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli* und *Campylobacter fetus*, Bakterien der Gattung *Helicobacter*, insbesondere die Art *Helicobacter pylori*, Bakterien der Familien *Spirochaetaceae* und der *Leptospiraceae*, insbesondere der Gattungen *Treponema*, *Borrelia* und *Leptospira*, insbesondere *Borrelia burgdorferi*, Bakterien der Gattung *Actinobacillus*, Bakterien der Familie *Legionellaceae*, der Gattung *Legionella*, Bakterien der Familie *Rickettsiaceae* und Familie *Bartonellaceae*, Bakterien der Gattungen *Nocardia* und *Rhodococcus*, Bakterien der Gattung *Dermatophilus*, Bakterien der Familie *Pseudomonadaceae*, insbesondere der Gattungen *Pseudomonas* und *Xanthomonas*, Bakterien der Familie *Enterobacteriaceae*, insbesondere der Gattungen *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Serratia* und *Shigella*, Bakterien der Familie *Pasteurellaceae*, insbesondere der Gattung *Haemophilus*, Bakterien der Familie *Micrococcaceae*, insbesondere der Gattungen *Micrococcus* und *Staphylococcus*, Bakterien der Familie *Streptococcaceae*, insbesondere der Gattungen *Streptococcus* und *Enterococcus* und Bakterien der Familie *Bacillaceae*, insbesondere der Gattungen *Bacillus* und *Clostridium* besteht, und bei der *Helicobacter*-Eradikationstherapie bei *Ulcer* des Magendarmtraktes.

12. Verwendung nach Anspruch 10 zur Behandlung von Infektionen, die durch Viren hervorgerufen werden, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Viren der Gattung *Parvoviridae*, insbesondere *Parvoviren*, *Dependoviren*, *Densoviren*, Viren der Gattung *Adenoviridae*, insbesondere *Adenoviren*, *Mastadenoviren*, *Aviadenoviren*, Viren der Gattung *Papovaviridae*, insbesondere *Papovaviren*, insbesondere *Papillomaviren* (sogenannte Warzenviren). *Polyomaviren*, insbesondere *JC-Virus*, *BK-Virus*, und *Miopapoviren*.

vaviren, Viren der Gattung Herpesviridae, insbesondere Herpes-Simplex-Viren, der Varizellen/Zoster-Viren, menschlicher Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Viren, humanes Herpesvirus 6, humanes Herpesvirus 7, humanes Herpesvirus 8, Viren der Gattung Poxviridae, insbesondere Pockenviren, Orthopox- Parapox-, Molluscum-Contagiosum-Virus, Aviviren, Capriviren, Leporipoxviren, primär hepatotropen Viren, insbesondere Hepatitisviren, wie Hepatitis-A-Viren, Hepatitis-B-Viren, Hepatitis-C-Viren, Hepatitis-D-Viren, Hepatitis-E-Viren, Hepatitis-F-Viren, Hepatitis-G-Viren, Hepadnaviren, insbesondere sämtliche Hepatitisviren, wie Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-D-Viren, Viren der Gattung Picornaviridae, insbesondere Picornaviren, alle Enteroviren, alle Polioviren, alle Coxsackieviren, alle Echoviren, alle Rhinoviren. Hepatitis-A-Virus, Aphthoviren, Viren der Gattung Calciviridae, insbesondere Hepatitis-E-Viren, Viren der Gattung Reoviridae, insbesondere Reoviren, Orbiviren, Rotaviren, Viren der Gattung Togaviridae, insbesondere Togaviren, Alphaviren, Rubiviren, Pestiviren, Rubellavirus, Viren der Gattung Flaviviridae, insbesondere Flaviviren, FSME-Virus, Hepatitis-C-Virus, Viren der Gattung Orthomyxoviridae, insbesondere Influenzaviren, Viren der Gattung Paramyxoviridae, insbesondere Paramyxoviren, Morbillivirus, Pneumovirus, Masernvirus, Mumpsvirus, Viren der Gattung Rhabdoviridae, insbesondere Rhabdoviren, Rabiesvirus, Lyssavirus, viskulares Stomatitisvirus, Viren der Gattung Coronaviridae, insbesondere Coronaviren, Viren der Gattung Bunyaviridae, insbesondere Bunyaviren, Nairovirus, Phlebovirus, Uukuvirus, Hantavirus, Hantazvirus, Viren der Gattung Arenaviridae, insbesondere Arenaviren, lymphozytäres Choriomeningitis-Virus, Viren der Gattung Retroviridae, insbesondere Retroviren, alle HTL-Viren, humanes T-cell Leukämievirus, Oncornaviren, Spumaviren, Lentiviren, alle HI-Viren, Viren der Gattung Filoviridae, insbesondere Marburg- und Ebolavirus, Slow-Viren, Prionen, Onkoviren und Leukämieviren besteht.

13. Verwendung nach Anspruch 10 zur Vorbeugung und Behandlung von Infektionen verursacht durch einzellige Parasiten, nämlich Erreger der Malaria, der Schlafkrankheit, der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 99/08966

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07F9/38 A61K31/66 A01N57/18 A61P31/04 A61P31/12  
A61P33/06 C07F9/40 C07F9/58

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07F A61K A01N A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 093, no. 19, 10 November 1980 (1980-11-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 186456, KAMIYA T ET AL: "Studies on new phosphonic acid-containing antibiotics: synthesis of FR-31564 and related antibiotics" XP002122512 abstract & CURR. CHEMOTHER. INFECT. DIS., PROC. INT. CONGR. CHEMOTHER., 11TH (43MKAT);1980; VOL.1.; PP.355-8, Fujisawa Pharm. Co., Ltd.; Res. Lab.; Osaka; Japan  — —/—	1,8-13



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 March 2000

Date of mailing of the international search report

23/03/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Beslier, L

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/08966

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 27 33 658 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO.,LTD.) 9 February 1978 (1978-02-09) the whole document	1,8-13
A	EP 0 009 686 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO.,LTD.) 16 April 1980 (1980-04-16) the whole document	1,8-13
A	GLABE A R ET AL: "NOVEL FUNCTIONALIZED ACYLPHONATES AS PHOPHONOFORMATE ANALOGS" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY,US,AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, vol. 61, no. 20, page 7212-7216 XP000627289 ISSN: 0022-3263 the whole document	1,8-13
A	H C NEU ET AL: "In Vitro and In Vivo Antibacterial Activity of FR-31564, a Phosphonic Acid Antimicrobial Agent" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY,US,AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, WASHINGTON, DC, vol. 19, no. 6, page 1013-1023-1023 XP002113260 ISSN: 0066-4804 the whole document	1,8-13
A	H C NEU ET AL: "Synergy of Fosmidomycin (FR-31564) and Other Antimicrobial Agents" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY,US,AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, WASHINGTON, DC, vol. 22, no. 4, page 560-563-563 XP002113261 ISSN: 0066-4804 the whole document	1,8-13
A	D GREENWOOD: "Fosfomycin Trometamol: Activity In Vitro against Urinary Tract Pathogens" INFECTION,DE,MMV MEDIZIN VERLAG, MUENCHEN, vol. 18, no. SUPPL. 02, page S60-S64-S64 XP002113262 ISSN: 0300-8126 the whole document	1,8-13
	-/-	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/08966

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 105, no. 19, 10 November 1986 (1986-11-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 166897, YAMAJI T ET AL: "N-Substituted alkyl amine phosphates as herbicides" XP002122513 abstract & JP 61 106504 A (TEIJIN LTD.; JAPAN)	1,8
A	US 4 693 742 A (DENNIS R. PATTERSON) 15 September 1987 (1987-09-15) the whole document	1,8
P, A	WO 99 52515 A (JOMAA HASSAN) 21 October 1999 (1999-10-21) the whole document	1,8-13

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 99/08966

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2733658	A	09-02-1978	GB 1580899 A	10-12-1980
			AR 226522 A	30-07-1982
			AT 367064 B	25-05-1982
			AT 550977 A	15-10-1981
			AT 367428 B	12-07-1982
			AT 564679 A	15-11-1981
			AT 367429 B	12-07-1982
			AT 564779 A	15-11-1981
			AT 367430 B	12-07-1982
			AT 564879 A	15-11-1981
			AU 2734177 A	01-02-1979
			CA 1091241 A	09-12-1980
			CH 646978 A	28-12-1984
			CH 646979 A	28-12-1984
			CH 646980 A	28-12-1984
			CH 647807 A	15-02-1985
			CH 640862 A	31-01-1984
			DE 2760320 C	03-11-1988
			DK 337877 A,B,	28-01-1978
			ES 461084 A	01-12-1978
			ES 471822 A	16-10-1979
			ES 479210 A	16-12-1979
			ES 479211 A	16-12-1979
			FI 772280 A,B,	28-01-1978
			FR 2474505 A	31-07-1981
			GR 61140 A	23-09-1978
			HU 182023 B	28-12-1983
			IE 45536 B	22-09-1982
			IT 1109514 B	16-12-1985
			JP 1340323 C	29-09-1986
			JP 53040720 A	13-04-1978
			JP 61003799 B	04-02-1986
			MX 154942 A	08-01-1988
			NL 7708325 A	31-01-1978
			NO 772652 A,B,	30-01-1978
			OA 5725 A	31-05-1981
			PH 14401 A	25-06-1981
			PT 66854 A,B	01-08-1977
			SE 7708592 A	28-01-1978
			US 4182758 A	08-01-1980
			US 4206156 A	03-06-1980
			AU 514895 B	05-03-1981
			BE 857211 A	14-11-1977
			CA 1103179 A	16-06-1981
			DK 266681 A,B,	17-06-1981
			ES 479212 A	16-12-1979
			FI 821745 A,B,	18-05-1980
			MX 4945 E	10-01-1983
			NO 821484 A,B,	30-01-1978
			PH 13967 A	12-11-1980
EP 9686	A	16-04-1980	US 4268503 A	19-05-1981
			US 4210635 A	01-07-1980
			US 4330529 A	18-05-1982
			EP 0003618 A	22-08-1979
			JP 1456451 C	09-09-1988
			JP 54147933 A	19-11-1979
			JP 63003846 B	26-01-1988



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/EP 99/08966

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 9686	A	JP 1456461 C	09-09-1988
		JP 55062019 A	10-05-1980
		JP 63004526 B	29-01-1981
JP 61106504	A	24-05-1986	NONE
US 4693742	A	15-09-1987	NONE
WO 9952515	A	21-10-1999	DE 19825585 A
		AU 4120899 A	01-11-1999
		AU 4481699 A	01-11-1999
		WO 9952938 A	21-10-1999

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07F9/38 A61K31/66 A01N57/18 A61P31/04 A61P31/12  
A61P33/06 C07F9/40 C07F9/58

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07F A61K A01N A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 093, no. 19, 10. November 1980 (1980-11-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 186456, KAMIYA T ET AL: "Studies on new phosphonic acid-containing antibiotics: synthesis of FR-31564 and related antibiotics" XP002122512 Zusammenfassung & CURR. CHEMOTHER. INFECT. DIS., PROC. INT. CONGR. CHEMOTHER., 11TH (43MKAT);1980; VOL.1,; PP.355-8, Fujisawa Pharm. Co., Ltd.; Res. Lab.; Osaka; Japan  — — — — — -/-	1,8-13



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindeterischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindeterischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

14. März 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

23/03/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Bediensteter

Beslier, L

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 27 33 658 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO.,LTD.) 9. Februar 1978 (1978-02-09) das ganze Dokument	1,8-13
A	EP 0 009 686 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO.,LTD.) 16. April 1980 (1980-04-16) das ganze Dokument	1,8-13
A	GLABE A R ET AL: "NOVEL FUNCTIONALIZED ACYLPHOPHONATES AS PHOPHONOFORMATE ANALOGS" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY,US,AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, Bd. 61, Nr. 20, Seite 7212-7216 XP000627289 ISSN: 0022-3263 das ganze Dokument	1,8-13
A	H C NEU ET AL: "In Vitro and In Vivo Antibacterial Activity of FR-31564, a Phosphonic Acid Antimicrobial Agent" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY,US,AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, WASHINGTON, DC, Bd. 19, Nr. 6, Seite 1013-1023-1023 XP002113260 ISSN: 0066-4804 das ganze Dokument	1,8-13
A	H C NEU ET AL: "Synergy of Fosmidomycin (FR-31564) and Other Antimicrobial Agents" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY,US,AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, WASHINGTON, DC, Bd. 22, Nr. 4, Seite 560-563-563 XP002113261 ISSN: 0066-4804 das ganze Dokument	1,8-13
A	D GREENWOOD: "Fosfomycin Trometamol: Activity In Vitro against Urinary Tract Pathogens" INFECTION,DE,MMV MEDIZIN VERLAG, MUENCHEN, Bd. 18, Nr. SUPPL. 02, Seite S60-S64-S64 XP002113262 ISSN: 0300-8126 das ganze Dokument	1,8-13

-/-

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 105, no. 19, 10. November 1986 (1986-11-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 166897, YAMAJI T ET AL: "N-Substituted alkyl amine phosphates as herbicides" XP002122513 Zusammenfassung & JP 61 106504 A (TEIJIN LTD.; JAPAN)	1,8
A	US 4 693 742 A (DENNIS R. PATTERSON) 15. September 1987 (1987-09-15) das ganze Dokument	1,8
P, A	WO 99 52515 A (JOMAA HASSAN) 21. Oktober 1999 (1999-10-21) das ganze Dokument	1,8-13

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 2733658	A	09-02-1978	GB	1580899 A	10-12-1980
			AR	226522 A	30-07-1982
			AT	367064 B	25-05-1982
			AT	550977 A	15-10-1981
			AT	367428 B	12-07-1982
			AT	564679 A	15-11-1981
			AT	367429 B	12-07-1982
			AT	564779 A	15-11-1981
			AT	367430 B	12-07-1982
			AT	564879 A	15-11-1981
			AU	2734177 A	01-02-1979
			CA	1091241 A	09-12-1980
			CH	646978 A	28-12-1984
			CH	646979 A	28-12-1984
			CH	646980 A	28-12-1984
			CH	647807 A	15-02-1985
			CH	640862 A	31-01-1984
			DE	2760320 C	03-11-1988
			DK	337877 A,B,	28-01-1978
			ES	461084 A	01-12-1978
			ES	471822 A	16-10-1979
			ES	479210 A	16-12-1979
			ES	479211 A	16-12-1979
			FI	772280 A,B,	28-01-1978
			FR	2474505 A	31-07-1981
			GR	61140 A	23-09-1978
			HU	182023 B	28-12-1983
			IE	45536 B	22-09-1982
			IT	1109514 B	16-12-1985
			JP	1340323 C	29-09-1986
			JP	53040720 A	13-04-1978
			JP	61003799 B	04-02-1986
			MX	154942 A	08-01-1988
			NL	7708325 A	31-01-1978
			NO	772652 A,B,	30-01-1978
			OA	5725 A	31-05-1981
			PH	14401 A	25-06-1981
			PT	66854 A,B	01-08-1977
			SE	7708592 A	28-01-1978
			US	4182758 A	08-01-1980
			US	4206156 A	03-06-1980
			AU	514895 B	05-03-1981
			BE	857211 A	14-11-1977
			CA	1103179 A	16-06-1981
			DK	266681 A,B,	17-06-1981
			ES	479212 A	16-12-1979
			FI	821745 A,B,	18-05-1980
			MX	4945 E	10-01-1983
			NO	821484 A,B,	30-01-1978
			PH	13967 A	12-11-1980
EP 9686	A	16-04-1980	US	4268503 A	19-05-1981
			US	4210635 A	01-07-1980
			US	4330529 A	18-05-1982
			EP	0003618 A	22-08-1979
			JP	1456451 C	09-09-1988
			JP	54147933 A	19-11-1979
			JP	63003846 B	26-01-1988

# INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/08966

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 9686 A		JP 1456461 C	09-09-1988
		JP 55062019 A	10-05-1980
		JP 63004526 B	29-01-1981
JP 61106504 A	24-05-1986	KEINE	
US 4693742 A	15-09-1987	KEINE	
WO 9952515 A	21-10-1999	DE 19825585 A	21-10-1999
		AU 4120899 A	01-11-1999
		AU 4481699 A	01-11-1999
		WO 9952938 A	21-10-1999

## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 15749	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP99/08966	International filing date ( <i>day/month/year</i> ) 20 November 1999 (20.11.99)	Priority date ( <i>day/month/year</i> ) 25 November 1998 (25.11.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07F 9/38, A61K 31/66, A01N 57/18, A61P 31/04, 31/12, 33/06, C07F 9/40, 9/58		
Applicant JOMAA, Hassan		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES. i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u>8</u> sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 15 June 2000 (15.06.00)	Date of completion of this report 27 February 2001 (27.02.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/08966

## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description. pages 2, 4-21, as originally filed.  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 pages 1, 1a 3, filed with the letter of 06 November 2000 (06.11.2000)  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims, Nos. \_\_\_\_\_, as originally filed,  
 Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 Nos. 1-13, filed with the letter of 06 November 2000 (06.11.2000)  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_, as originally filed,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description. pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 99/08966

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-13	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-13	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-13	YES
	Claims		NO

## 2. Citations and explanations

The report makes reference to the following document:

D1: DE-A-27 33 658 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 9 February 1978 (1978-02-09), cited in the application.

1) Novelty - PCT Article 33(1) and (2)

Claims 1-13 are novel because the organophosphorous compounds defined in Claim 1, the salts, esters and amides thereof, and the use thereof for the production of a medicament for the treatment of infectious processes in humans and animals, which processes are induced by viruses, bacteria, fungi and parasites, and the use thereof as fungicides, bactericides and herbicides in plants, is not described in the prior art. Claims 1-13 therefore meet the requirements of PCT Article 33(2).

2) Inventive step - PCT Article 33(1) and (3):

Document D1, considered the closest prior art, discloses phosphoric acid derivatives of the formula  $R^1-N(OR^2)-A-P(O)(OH)_2$ , wherein "R<sup>1</sup>" stands for

hydrogen or acyl, "R<sup>2</sup>" for hydrogen, Ar low-alkyl or acyl, and "A" is a low alkylene, low alkenylene or low hydroxy alkylene group, preferably formyl, acetyl or trimethylene, the esters thereof and pharmaceutically tolerable salts suitable for the production of pharmaceutical agents for the treatment of infectious processes in humans and animals, from which the subject matter of Claim 1 differs in that the carbon chain is substituted with a C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl-(C<sub>0-9</sub>) alkyl group.

The problem addressed by the present invention can thus be considered that of providing alternative organophosphorous compounds for the production of pharmaceutical means for the treatment of infectious processes in humans and animals.

This problem is solved in that a carbon chain with a C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl-(C<sub>0-9</sub>) alkyl group is replaced as a substituent. This chemical modification is not obvious from D1. Claims 1-13 therefore meet the requirements of PCT Article 33(3).

The prior art disclosed in D2-D10 is not relevant, since said documents contain only compounds which have no cycloalkyl groups on the central carbon chain.

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents  
United States Patent and Trademark  
Office  
Box PCT  
Washington, D.C.20231  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

<b>Date of mailing</b> (day/month/year) 20 July 2000 (20.07.00)	
<b>International application No.</b> PCT/EP99/08966	<b>Applicant's or agent's file reference</b> 15749
<b>International filing date</b> (day/month/year) 20 November 1999 (20.11.99)	<b>Priority date</b> (day/month/year) 25 November 1998 (25.11.98)
<b>Applicant</b> JOMAA, Hassan	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:  
15 June 2000 (15.06.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was  
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

<b>The International Bureau of WIPO</b> 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	<b>Authorized officer</b> Juan Cruz Telephone No.: (41-22) 338.83.38
--	--

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

To:

PANTEN, Kirsten  
Reichel und Reichel  
Parkstrasse 13  
D-60322 Frankfurt am Main  
ALLEMAGNE

<b>Date of mailing</b> (day/month/year) 20 April 2001 (20.04.01)	<b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>
<b>Applicant's or agent's file reference</b> 15749	
<b>International application No.</b> PCT/EP99/08966	<b>International filing date</b> (day/month/year) 20 November 1999 (20.11.99)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant      ☒ the inventor      ☐ the agent      ☐ the common representative

<b>Name and Address</b> JOMAA, Hassan Breslauer Strasse 24 D-35398 Giessen Germany	<b>State of Nationality</b> DE	<b>State of Residence</b> DE
	<b>Telephone No.</b>	
	<b>Facsimile No.</b>	
	<b>Teleprinter No.</b>	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person      ☐ the name      ☒ the address      ☐ the nationality      ☐ the residence

<b>Name and Address</b> JOMAA, Hassan Jomaa Pharmaka GmbH Frankfurter Strasse 50 35392 Giessen Germany	<b>State of Nationality</b> DE	<b>State of Residence</b> DE
	<b>Telephone No.</b>	
	<b>Facsimile No.</b>	
	<b>Teleprinter No.</b>	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office      ☐ the designated Offices concerned  
☐ the International Searching Authority      ☒ the elected Offices concerned  
☐ the International Preliminary Examining Authority      ☐ other:

<b>The International Bureau of WIPO</b> 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland  Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	<b>Authorized officer</b>  Ingrid Aulich  Telephone No.: (41-22) 338.83.38
--	--

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

REC'D 01 MAR 2001

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT PCT



(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 15749	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/08966	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 20/11/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 25/11/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07F9/38		
Anmelder JOMAA, Hassan		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.  
  
☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).  
  
 Diese Anlagen umfassen insgesamt 8 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  15/06/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  27.02.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  McDonald, C  Tel. Nr. +49 89 2399 2905 

**I. Grundlage des Berichts**

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

**Beschreibung, Seiten:**

2,4-21	ursprüngliche Fassung	
1,1a,3	mit Telefax vom	06/11/2000

**Patentansprüche, Nr.:**

1-13	mit Telefax vom	06/11/2000
------	-----------------	------------

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,           Seiten:
- ☐ Ansprüche,           Nr.:

☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche 1-13
	Nein: Ansprüche
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche 1-13
	Nein: Ansprüche
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche 1-13
	Nein: Ansprüche

2. Unterlagen und Erklärungen  
**siehe Beiblatt**

**Zu Punkt V**

**Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

Es wird auf das folgende Dokument verwiesen:

D1: DE 27 33 658 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO.,LTD.) 9. Februar 1978  
(1978-02-09) cited in the application

**1) Neuheit - Art. 33(1) und 33(2) PCT:**

Ansprüche 1-13 sind neu, weil die phosphororganischen Verbindungen, die in Anspruch 1 definiert werden, ihre Salze, Ester und Amide, und ihre Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von infektiösen Prozessen bei Mensch und Tier, die durch Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten hervorgerufen werden, und ihre Verwendung als Fungizid, Bakterizid und Herbizid bei Pflanzen, nicht im Stand der Technik beschrieben werden. Ansprüche 1-13 erfüllen daher die Erfordernisse des Artikels 33(2) PCT.

**2) Erfinderische Tätigkeit - Art. 33(1) und 33(3) PCT:**

Dokument D1, das als nächstliegender Stand der Technik angesehen wird, offenbart Phosphonsäurederivate der Formel  $R^1-N(OR^2)-A-P(O)(OH)_2$ , worin "R<sup>1</sup>" für Wasserstoff oder Acyl steht, "R<sup>2</sup>" für Wasserstoff, Ar-niederalkyl oder Acyl steht, und "A" eine niedere Alkylen-, niedere Alkenylen- oder niedere Hydroxy-alkylengruppe, vorzugsweise Formyl, Acetyl oder Trimethylen, ist, deren Ester und pharmazeutisch verträglichen Salze, die für die Herstellung von pharmazeutischen Mitteln, die für die Behandlung von infektiösen Prozessen bei Mensch und Tier geeignet sind, von dem sich der Gegenstand des Anspruchs 1 dadurch unterscheidet, daß die Kohlenstoffkette mit einer C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-(C<sub>0-9</sub>)-alkylgruppe substituiert ist.

Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann somit darin gesehen werden, alternative phosphororganische Verbindungen für die Herstellung von pharmazeutischen Mitteln für die Behandlung von infektiösen Prozessen bei Mensch



und Tier bereitzustellen.

Sie wurde dadurch gelöst, daß eine Kohlenstoffkette mit einer  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl- $(C_{0-9})$ -alkylgruppe als Substituent ersetzt wird. Diese chemische Modifikation ist gegenüber D1 nicht nahegelegt. Ansprüche 1-13 erfüllen daher die Erfordernisse des Artikels 33(3) PCT.

Der in D2-D10 aufgeführte Stand der Technik ist nicht relevant, da nur Verbindungen die keine Cycloalkylgruppen auf der zentralen Kohlenstoffkette haben in den genannten Dokumenten zu finden sind.

### Phosphororganische Verbindungen und ihre Verwendung

Die Erfindung betrifft phosphororganische Verbindungen sowie ihre Salze, Ester und Amide und ihre Verwendung zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier, die durch Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten hervorgerufen werden, und ihre Verwendung als Fungizid, Bakterizid und Herbizid bei Pflanzen. Erfindungsgemäß umfassen die phosphororganischen Verbindungen Phosphinoylderivate, Phosphinsäurederivate und Phosphonsäurederivate.

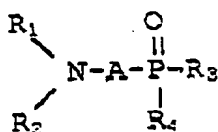
Es besteht ein starker Bedarf, für die Bereicherung der Behandlung von Mensch und Tier sowie den Schutz von Pflanzen Mittel bereitzustellen, die nicht nur eine starke Wirksamkeit besitzen, sondern auch im Gegensatz zu anderen Arzneimitteln bzw. Pflanzenschutzmitteln verringerte Nebenwirkungen zeigen und damit eine geringere Gesundheitsgefahr für den Menschen bedeuten.

Aus der DE 27 33 658 A sind bereits Phosphonsäurederivate der Formel  $R_1-N(OR_2)-A-P(O)(OH)_2$  bekannt, worin  $R_1$  für Wasserstoff oder Acyl steht,  $R_2$  für Wasserstoff, Ar-Niederalkyl oder Acyl steht und A eine niedere Alkyl-, niedere Alkenyl- oder niedere Hydroxyalkylengruppe, vorzugsweise Formyl, Acetyl oder Trimethylen ist, sowie deren Ester und pharmazeutischen Salze. Diese Verbindungen werden für die therapeutische Behandlung von Infektionen eingesetzt, die durch Bakterien hervorgerufen werden.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, alternative Substanzen bereitzustellen, die bei Infektion durch Bakterien, aber auch bei Infektionen durch Viren, Pilze und Parasiten bei Menschen und Tieren und als Fungizid, Bakterizid und Herbizid bei Pflanzen einsetzbar sind und die oben angegebenen Bedingungen erfüllen.

Diese Aufgabe wird in völlig überraschender Weise durch die in Anspruch 1 definierte Stoffgruppe gelöst. Diese Stoffgruppe zeigt eine antiinfektiöse Wirkung gegen Viren, Bakterien, Pilze, ein- und mehrzellige Parasiten.

Die erfindungsgemäßen phosphororganischen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel (I):



(I)

06-11-2000

EP 009908966

-1a-

in der  $R_1$  und  $R_2$  gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-9}$ -Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy- $C_{1-9}$ -alkyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-9}$ -Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-9}$ -Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest, Halogen,  $OX_1$  und  $OX_2$  besteht,

-3-

wobei  $X_3$  und  $X_4$  gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy- $C_{1-26}$ -alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht, und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Amide und Salze der Ester.

Insbesondere eignen sich die Verbindungen, die die folgende Formel (III) haben:



wobei  $X_1$  bevorzugt ein Wasserstoff ist und  $R_2$  ein Acylrest ist, besonders bevorzugt ein Formylrest oder Acetylrest ist.

Bevorzugt sind  $X_3$  und  $X_4$   $OX_3$  und  $OX_4$ , und  $X_3$  und  $X_4$  Wasserstoff, ein Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertes Ammonium, oder Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten. D.h. es werden die Salzverbindungen der phosphororganischen Verbindungen mit organischen oder anorganischen Basen (z.B. Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Aluminiumsalz, Ammoniumsalz, Magnesiumsalz, Triethylaminsalz, Ethanolaminsalz, Dicyclohexylaminsalz, Ethylendiaminsalz, N,N'-Dibenzylethylen-diaminsalz etc.) sowie Salze mit Aminosäuren (z.B. Arginin-salz, Asparaginsäuresalz, Glutaminsäuresalz etc.) und dergleichen gebildet.

Bevorzugt besteht die Kohlenstoffkette von A mit der Formel (II) aus drei Kohlenstoffatomen  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ .

Ebenfalls sind Verbindungen bevorzugt, in denen die Kohlenstoffkette von A mit der Formel (II) aus vier Kohlenstoffatomen  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$  besteht und  $B_7$  oder  $B_8$  oder beide eine Hydroxygruppe sind. In diesem Fall sind für  $R_3$  und  $R_4$  auch Methylengruppen bevorzugt.

Bevorzugt ist ferner, daß  $B_1$  und  $B_2$  zusammen eine Oxogruppe bilden. In diesem Fall besteht die Kohlenstoffkette in A aus den vier Kohlenstoffatomen  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ .

Patentansprüche

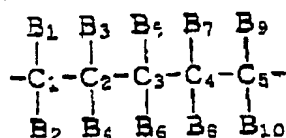
## 1. Phosphororganische Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in der  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem  $\text{C}_{1-9}$ -Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy- $\text{C}_{1-9}$ -alkyl, substituiertem und unsubstituiertem  $\text{C}_{1-9}$ -Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem  $\text{C}_{1-9}$ -Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest, Halogen,  $\text{OX}_1$  und  $\text{OX}_2$  besteht,

wobei  $\text{X}_1$  und  $\text{X}_2$  gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem  $\text{C}_{1-9}$ -Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy- $\text{C}_{1-9}$ -alkyl, substituiertem und unsubstituiertem  $\text{C}_{1-9}$ -Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem  $\text{C}_{1-9}$ -Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest besteht,

in der A der folgenden Formel (II) entspricht:



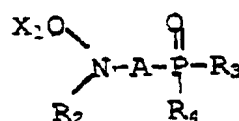
wobei ein oder mehrere der Kohlenstoffatome, ausgewählt aus der Gruppe  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$ , mitsamt ihren Substituenten auch wegfallen können, und mindestens ein vorliegender Substituent von  $\text{B}_1$  bis  $\text{B}_{10}$  eine  $\text{C}_{3-8}$ -Cycloalkyl- $(\text{C}_{0-9})$ -alkylgruppe ist, wobei sowohl die  $\text{C}_{3-8}$ -Cycloalkylgruppe als auch die  $\text{C}_{0-9}$ -Alkylgruppe ein oder mehrere Doppelbindungen aufweisen können und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppe durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können, und wobei sowohl die Cycloalkylgruppe als auch die Alkylgruppe mit Hydroxy-, Halogen-, Amino-, Oxo- gruppen mit verzweigten oder unverzweigten  $\text{C}_{1-9}$ -Alkylgruppen und  $\text{C}_{2-9}$ -

Alkenylgruppen substituiert sein können, wobei die  $C_{1-9}$ -Alkylgruppen und  $C_{1-9}$ -Alkenylgruppen mit Wasserstoff-, Hydroxy-, Amino-, Halogen- und Oxogruppen substituiert sein können, und die restlichen vorliegenden Substituenten  $B_1$  bis  $B_{10}$  aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Hydroxy-, Halogen-, Aminogruppen,  $C_{1-26}$ -Alkylresten,  $C_{1-26}$ -Alkoxy-resten,  $C_{1-26}$ -Alkoxy- $C_{1-26}$ -Alkylresten besteht oder beide Substituenten eines C-Atoms zusammen eine Oxogruppe bilden, wobei jeder  $C_{1-26}$ -Alkylrest und jeder  $C_{1-26}$ -Alkoxyrest verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppelbindungen ungesättigt sein kann und mit Hydroxy-, Amino-, Halogen- und Oxogruppen substituiert sein kann,

in der  $R_3$  und  $R_4$  gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkyl, Hydroxy- $C_{1-26}$ -alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, Halogen,  $OX_3$  und  $OX_4$  besteht,

wobei  $X_3$  und  $X_4$  gleich oder verschieden sind und aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy-  $C_{1-26}$ -alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht, und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Salze der Ester.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die phosphororganischen Verbindungen der Formel (II)



(II)

entsprechen, wobei

$X_1$  Wasserstoff ist und  $R_2$  ein Acylrest, besonders bevorzugt ein Formylrest oder Acetylrest, ist und  $R_3$ ,  $R_4$  und A die gleiche Bedeutung wie in Formel (I) haben.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß  $X_3$  und  $X_4$  aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus  $OX_3$  und  $OX_4$  besteht, und  $X_3$  und  $X_4$  aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium, oder Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten.
4. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Kohlenstoffkette von A mit der Formel (II) aus drei Kohlenstoffatomen  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  besteht.
5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß  $B_1$  und  $B_2$  zusammen oder  $B_7$  und  $B_8$  zusammen eine Oxogruppe bilden und die Kohlenstoffkette in A aus den vier Kohlenstoffatomen  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$  besteht.
6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Kohlenstoffkette von A mit der Formel (II) aus vier Kohlenstoffatomen  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$  besteht und  $B_7$  oder  $B_8$  oder beide eine Hydroxygruppe sind.
7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Kohlenstoffkette bevorzugt aus den 5 Kohlenstoffatomen  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  besteht, wobei  $B_1$  und  $B_2$  zusammen eine Oxogruppe bilden und  $B_9$  oder  $B_{10}$  eine Hydroxylgruppe sind oder  $B_9$  und  $B_{10}$  zusammen ebenfalls eine Oxogruppe bilden.
8. Verbindung nach Anspruch 6 oder Anspruch 7 in Abhängigkeit von Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_3$  oder  $R_4$  oder beide Methylengruppen sind.
9. Verwendung von phosphororganischen Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von infektiösen Prozessen bei Mensch und Tier, die durch Viren, Bakterien, Pilze oder Parasiten hervorgerufen werden und als Fungizid, Bakterizid oder Herbizid bei Pflanzen.
10. Verwendung nach Anspruch 9 zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von Infektionen, verursacht durch Bakterien, Viren, Pilze oder ein- oder mehrzellige Parasiten.
11. Verwendung nach Anspruch 10 zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von Infektionen, die durch Bakterien hervorgerufen werden, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Bakterien der Familie Propionibacteriaceae, insbesondere der Gat-

ung *Propionibacterium*, insbesondere die Art *Propionibacterium acnes*, Bakterien der Familie *Actinomycetaceae*, insbesondere der Gattung *Actinomyces*, Bakterien der Gattung *Corynebacterium*, insbesondere die Arten *Corynebacterium diphtheriae* und *Corynebacterium pseudotuberculosis*, Bakterien der Familie *Mycobacteriaceae*, der Gattung *Mycobacterium*, insbesondere die Arten *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* und *Mycobacterium avium*, Bakterien der Familie *Chlamydiaceae*, insbesondere die Spezies *Chlamydia trachomatis* und *Chlamydia psittaci*, Bakterien der Gattung *Listeria*, insbesondere die Art *Listeria monocytogenes*, Bakterien der Art *Erysipelthrix rhusiopathiae*, Bakterien der Gattung *Clostridium*, Bakterien der Gattung *Yersinia*, der Spezies *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia enterocolitica* und *Yersinia ruckeri*, Bakterien der Familie *Mycoplasmataceae*, der Gattungen *Mycoplasma* und *Ureaplasma*, insbesondere die Art *Mycoplasma pneumoniae*, Bakterien der Gattung *Brucella*, Bakterien der Gattung *Bordetella*, Bakterien der Familie *Neisseriaceae*, insbesondere der Gattungen *Neisseria* und *Moraxella*, insbesondere die Arten *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* und *Moraxella bovis*, Bakterien der Familie *Vibrionaceae*, insbesondere der Gattungen *Vibrio*, *Aeromonas*, *Plesiomonas* und *Photobacterium*, insbesondere die Arten *Vibrio cholerae*, *Vibrio anguillarum* und *Aeromonas salmonicida*, Bakterien der Gattung *Campylobacter*, insbesondere die Arten *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli* und *Campylobacter fetus*, Bakterien der Gattung *Helicobacter*, insbesondere die Art *Helicobacter pylori*, Bakterien der Familien *Spirochaetaceae* und der *Leptospiraceae*, insbesondere der Gattungen *Treponema*, *Borrelia* und *Leptospira*, insbesondere *Borrelia burgdorferi*, Bakterien der Gattung *Actinobacillus*, Bakterien der Familie *Legionellaceae*, der Gattung *Legionella*, Bakterien der Familie *Rickettsiaceae* und Familie *Bartonellaceae*, Bakterien der Gattungen *Nocardia* und *Rhodococcus*, Bakterien der Gattung *Dermatophilus*, Bakterien der Familie *Pseudomonadaceae*, insbesondere der Gattungen *Pseudomonas* und *Xanthomonas*, Bakterien der Familie *Enterobacteriaceae*, insbesondere der Gattungen *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Serratia* und *Shigella*, Bakterien der Familie *Pasteurellaceae*, insbesondere der Gattung *Haemophilus*, Bakterien der Familie *Micrococcaceae*, insbesondere der Gattungen *Micrococcus* und *Staphylococcus*, Bakterien der Familie *Streptococcaceae*, insbesondere der Gattungen *Streptococcus* und *Enterococcus* und Bakterien der Familie *Bacillaceae*, insbesondere der Gattungen *Bacillus* und *Clostridium* besteht, und bei der *Helicobacter*-Eradikationstherapie bei *Ulcera* des Magendarmtraktes.

12. Verwendung nach Anspruch 10 zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von Infektionen, die durch Viren hervorgerufen werden, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Viren der Gattung *Parvoviridae*, insbesondere *Parvoviren*, *Dependoviren*, *Densoviren*, Viren der Gattung *Adenoviridae*, insbesondere *Adenoviren*, *Mastadenovi-*



ren, Aviadenoviren, Viren der Gattung Papovaviridae, insbesondere Papovaviren, insbesondere Papillomaviren (sogenannte Warzenviren), Polyomaviren, insbesondere JC-Virus, BK-Virus, und Miopapovaviren, Viren der Gattung Herpesviridae, insbesondere Herpes-Simplex-Viren, der Varizellen/Zoster-Viren, menschlicher Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Viren, humanes Herpesvirus 6, humanes Herpesvirus 7, humanes Herpesvirus 8, Viren der Gattung Poxviridae, insbesondere Pockenviren, Orthopox- Parapox-, Molluscum-Contagiosum-Virus, Aviviren, Capriviren, Leporipoxviren, primär hepatotropen Viren, insbesondere Hepatitisviren, wie Hepatitis-A-Viren, Hepatitis-B-Viren, Hepatitis-C-Viren, Hepatitis-D-Viren, Hepatitis-E-Viren, Hepatitis-F-Viren, Hepatitis-G-Viren, Hepadnaviren, insbesondere sämtliche Hepatitisviren, wie Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-D-Viren, Viren der Gattung Picornaviridae, insbesondere Picornaviren, alle Enteroviren, alle Polioviren, alle Coxsackieviren, alle Echoviren, alle Rhinoviren, Hepatitis-A-Virus, Aphthoviren, Viren der Gattung Calciviridae, insbesondere Hepatitis-B-Viren, Viren der Gattung Reoviridae, insbesondere Reoviren, Orbiviren, Rotaviren, Viren der Gattung Togaviridae, insbesondere Togaviren, Alphaviren, Rubiviren, Pestiviren, Rubellavirus, Viren der Gattung Flaviviridae, insbesondere Flaviviren, FSME-Virus, Hepatitis-C-Virus, Viren der Gattung Orthomyxoviridae, insbesondere Influenzaviren, Viren der Gattung Paramyxoviridae, insbesondere Paramyxoviren, Morbillivirus, Pneumovirus, Masernvirus, Mumpsvirus, Viren der Gattung Rhabdoviridae, insbesondere Rhabdoviren, Rabiesvirus, Lyssavirus, viskulares Stomatitisvirus, Viren der Gattung Coronaviridae, insbesondere Coronaviren, Viren der Gattung Bunyaviridae, insbesondere Bunyaviren, Nairovirus, Phlebovirus, Uukuvirus, Hantavirus, Hantaanvirus, Viren der Gattung Arenaviridae, insbesondere Arenaviren, lymphozytäres Choriomeningitis-Virus, Viren der Gattung Retroviridae, insbesondere Retroviren, alle HTLV-Viren, humanes T-cell Leukämievirus, Oncornaviren, Spumaviren, Lentiviren, alle HIV-Viren, Viren der Gattung Filoviridae, insbesondere Marburg- und Ebolavirus, Slow-Viren, Prionen, Onkoviren und Leukämieviren besteht.

13. Verwendung nach Anspruch 10 zur Herstellung eines Arzneimittels für die Vorbeugung und Behandlung von Infektionen verursacht durch einzellige Parasiten, nämlich Erreger der Malaria, der Schlafkrankheit, der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/08966

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07F9/38 A61K31/66 A01N57/18 A61P31/04 A61P31/12  
A61P33/06 C07F9/40 C07F9/58

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07F A61K A01N A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 093, no. 19, 10 November 1980 (1980-11-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 186456, KAMIYA T ET AL: "Studies on new phosphonic acid-containing antibiotics: synthesis of FR-31564 and related antibiotics" XP002122512 abstract & CURR. CHEMOTHER. INFECT. DIS., PROC. INT. CONGR. CHEMOTHER., 11TH (43MKAT); 1980; VOL.1.; PP.355-8, Fujisawa Pharm. Co., Ltd.; Res. Lab.; Osaka; Japan  — -/-	1,8-13

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 March 2000

Date of mailing of the international search report

23/03/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Beslier, L

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No.

PCT/EP 99/08966

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 27 33 658 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO.,LTD.) 9 February 1978 (1978-02-09) the whole document	1,8-13
A	EP 0 009 686 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO.,LTD.) 16 April 1980 (1980-04-16) the whole document	1,8-13
A	GLABE A R ET AL: "NOVEL FUNCTIONALIZED ACYLPHOSPHONATES AS PHOSPHONOFORMATE ANALOGS" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY,US,AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, vol. 61, no. 20, page 7212-7216 XP000627289 ISSN: 0022-3263 the whole document	1,8-13
A	H C NEU ET AL: "In Vitro and In Vivo Antibacterial Activity of FR-31564, a Phosphonic Acid Antimicrobial Agent" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY,US,AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, WASHINGTON, DC, vol. 19, no. 6, page 1013-1023-1023 XP002113260 ISSN: 0066-4804 the whole document	1,8-13
A	H C NEU ET AL: "Synergy of Fosmidomycin (FR-31564) and Other Antimicrobial Agents" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY,US,AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, WASHINGTON, DC, vol. 22, no. 4, page 560-563-563 XP002113261 ISSN: 0066-4804 the whole document	1,8-13
A	D GREENWOOD: "Fosfomycin Trometamol: Activity In Vitro against Urinary Tract Pathogens" INFECTION,DE,MMV MEDIZIN VERLAG, MUENCHEN, vol. 18, no. SUPPL. 02, page S60-S64-S64 XP002113262 ISSN: 0300-8126 the whole document	1,8-13
	— -/-	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/08966

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 105, no. 19, 10 November 1986 (1986-11-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 166897, YAMAJI T ET AL: "N-Substituted alkyl amine phosphates as herbicides" XP002122513 abstract & JP 61 106504 A (TEIJIN LTD.; JAPAN)	1,8
A	US 4 693 742 A (DENNIS R. PATTERSON) 15 September 1987 (1987-09-15) the whole document	1,8
P, A	WO 99 52515 A (JOMAA HASSAN) 21 October 1999 (1999-10-21) the whole document	1,8-13

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/08966

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2733658	A	09-02-1978	GB 1580899 A	10-12-1980
			AR 226522 A	30-07-1982
			AT 367064 B	25-05-1982
			AT 550977 A	15-10-1981
			AT 367428 B	12-07-1982
			AT 564679 A	15-11-1981
			AT 367429 B	12-07-1982
			AT 564779 A	15-11-1981
			AT 367430 B	12-07-1982
			AT 564879 A	15-11-1981
			AU 2734177 A	01-02-1979
			CA 1091241 A	09-12-1980
			CH 646978 A	28-12-1984
			CH 646979 A	28-12-1984
			CH 646980 A	28-12-1984
			CH 647807 A	15-02-1985
			CH 640862 A	31-01-1984
			DE 2760320 C	03-11-1988
			DK 337877 A,B,	28-01-1978
			ES 461084 A	01-12-1978
			ES 471822 A	16-10-1979
			ES 479210 A	16-12-1979
			ES 479211 A	16-12-1979
			FI 772280 A,B,	28-01-1978
			FR 2474505 A	31-07-1981
			GR 61140 A	23-09-1978
			HU 182023 B	28-12-1983
			IE 45536 B	22-09-1982
			IT 1109514 B	16-12-1985
			JP 1340323 C	29-09-1986
			JP 53040720 A	13-04-1978
			JP 61003799 B	04-02-1986
			MX 154942 A	08-01-1988
			NL 7708325 A	31-01-1978
			NO 772652 A,B,	30-01-1978
			OA 5725 A	31-05-1981
			PH 14401 A	25-06-1981
			PT 66854 A,B	01-08-1977
			SE 7708592 A	28-01-1978
			US 4182758 A	08-01-1980
			US 4206156 A	03-06-1980
			AU 514895 B	05-03-1981
			BE 857211 A	14-11-1977
			CA 1103179 A	16-06-1981
			DK 266681 A,B,	17-06-1981
			ES 479212 A	16-12-1979
			FI 821745 A,B,	18-05-1980
			MX 4945 E	10-01-1983
			NO 821484 A,B,	30-01-1978
			PH 13967 A	12-11-1980
EP 9686	A	16-04-1980	US 4268503 A	19-05-1981
			US 4210635 A	01-07-1980
			US 4330529 A	18-05-1982
			EP 0003618 A	22-08-1979
			JP 1456451 C	09-09-1988
			JP 54147933 A	19-11-1979
			JP 63003846 B	26-01-1988

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/08966

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 9686	A	JP 1456461 C	09-09-1988
		JP 55062019 A	10-05-1980
		JP 63004526 B	29-01-1981
JP 61106504	A	24-05-1986	NONE
US 4693742	A	15-09-1987	NONE
WO 9952515	A	21-10-1999	DE 19825585 A
		AU 4120899 A	01-11-1999
		AU 4481699 A	01-11-1999
		WO 9952938 A	21-10-1999

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07F9/38 A61K31/66 A01N57/18 A61P31/04 A61P31/12  
A61P33/06 C07F9/40 C07F9/58

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07F A61K A01N A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 093, no. 19, 10. November 1980 (1980-11-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 186456, KAMIYA T ET AL: "Studies on new phosphonic acid-containing antibiotics: synthesis of FR-31564 and related antibiotics" XP002122512 Zusammenfassung & CURR. CHEMOTHER. INFECT. DIS., PROC. INT. CONGR. CHEMOTHER., 11TH (43MKAT);1980; VOL.1,; PP.355-8, Fujisawa Pharm. Co., Ltd.;Res. Lab.; Osaka; Japan  — -/-	1,8-13



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

14. März 2000

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

23/03/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Beslier, L

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 27 33 658 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO.,LTD.) 9. Februar 1978 (1978-02-09) das ganze Dokument	1,8-13
A	EP 0 009 686 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO.,LTD.) 16. April 1980 (1980-04-16) das ganze Dokument	1,8-13
A	GLABE A R ET AL: "NOVEL FUNCTIONALIZED ACYLPHOSPHONATES AS PHOSPHONOFORMATE ANALOGS" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY,US,AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, Bd. 61, Nr. 20, Seite 7212-7216 XP000627289 ISSN: 0022-3263 das ganze Dokument	1,8-13
A	H C NEU ET AL: "In Vitro and In Vivo Antibacterial Activity of FR-31564, a Phosphonic Acid Antimicrobial Agent" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY,US,AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, WASHINGTON, DC, Bd. 19, Nr. 6, Seite 1013-1023-1023 XP002113260 ISSN: 0066-4804 das ganze Dokument	1,8-13
A	H C NEU ET AL: "Synergy of Fosmidomycin (FR-31564) and Other Antimicrobial Agents" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY,US,AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, WASHINGTON, DC, Bd. 22, Nr. 4, Seite 560-563-563 XP002113261 ISSN: 0066-4804 das ganze Dokument	1,8-13
A	D GREENWOOD: "Fosfomycin Trometamol: Activity In Vitro against Urinary Tract Pathogens" INFECTION,DE,MMV MEDIZIN VERLAG, MUENCHEN, Bd. 18, Nr. SUPPL. 02, Seite S60-S64-S64 XP002113262 ISSN: 0300-8126 das ganze Dokument	1,8-13
	— —/—	



## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 105, no. 19, 10. November 1986 (1986-11-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 166897, YAMAJI T ET AL: "N-Substituted alkyl amine phosphates as herbicides" XP002122513 Zusammenfassung & JP 61 106504 A (TEIJIN LTD.; JAPAN)	1,8
A	US 4 693 742 A (DENNIS R. PATTERSON) 15. September 1987 (1987-09-15) das ganze Dokument	1,8
P, A	WO 99 52515 A (JOMAA HASSAN) 21. Oktober 1999 (1999-10-21) das ganze Dokument	1,8-13

# INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/08966

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 2733658 A	09-02-1978	GB 1580899 A	10-12-1980
		AR 226522 A	30-07-1982
		AT 367064 B	25-05-1982
		AT 550977 A	15-10-1981
		AT 367428 B	12-07-1982
		AT 564679 A	15-11-1981
		AT 367429 B	12-07-1982
		AT 564779 A	15-11-1981
		AT 367430 B	12-07-1982
		AT 564879 A	15-11-1981
		AU 2734177 A	01-02-1979
		CA 1091241 A	09-12-1980
		CH 646978 A	28-12-1984
		CH 646979 A	28-12-1984
		CH 646980 A	28-12-1984
		CH 647807 A	15-02-1985
		CH 640862 A	31-01-1984
		DE 2760320 C	03-11-1988
		DK 337877 A,B,	28-01-1978
		ES 461084 A	01-12-1978
		ES 471822 A	16-10-1979
		ES 479210 A	16-12-1979
		ES 479211 A	16-12-1979
		FI 772280 A,B,	28-01-1978
		FR 2474505 A	31-07-1981
		GR 61140 A	23-09-1978
		HU 182023 B	28-12-1983
		IE 45536 B	22-09-1982
		IT 1109514 B	16-12-1985
		JP 1340323 C	29-09-1986
		JP 53040720 A	13-04-1978
		JP 61003799 B	04-02-1986
		MX 154942 A	08-01-1988
		NL 7708325 A	31-01-1978
		NO 772652 A,B,	30-01-1978
		OA 5725 A	31-05-1981
		PH 14401 A	25-06-1981
		PT 66854 A,B	01-08-1977
		SE 7708592 A	28-01-1978
		US 4182758 A	08-01-1980
		US 4206156 A	03-06-1980
		AU 514895 B	05-03-1981
		BE 857211 A	14-11-1977
		CA 1103179 A	16-06-1981
		DK 266681 A,B,	17-06-1981
		ES 479212 A	16-12-1979
		FI 821745 A,B,	18-05-1980
		MX 4945 E	10-01-1983
		NO 821484 A,B,	30-01-1978
		PH 13967 A	12-11-1980
EP 9686 A	16-04-1980	US 4268503 A	19-05-1981
		US 4210635 A	01-07-1980
		US 4330529 A	18-05-1982
		EP 0003618 A	22-08-1979
		JP 1456451 C	09-09-1988
		JP 54147933 A	19-11-1979
		JP 63003846 B	26-01-1988

# INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/08966

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 9686 A		JP 1456461 C	09-09-1988
		JP 55062019 A	10-05-1980
		JP 63004526 B	29-01-1981
JP 61106504 A	24-05-1986	KEINE	
US 4693742 A	15-09-1987	KEINE	
WO 9952515 A	21-10-1999	DE 19825585 A	21-10-1999
		AU 4120899 A	01-11-1999
		AU 4481699 A	01-11-1999
		WO 9952938 A	21-10-1999

**VERTRAG FÜR DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
IM GEBIET DES PATENTWESSENS**

# PCT

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>15749</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5		
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP 99/ 08966</b>	<table border="1"> <tr> <td>Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>20/11/1999</b></td> <td>(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>25/11/1998</b></td> </tr> </table>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>20/11/1999</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>25/11/1998</b>
Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>20/11/1999</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>25/11/1998</b>		
Anmelder  <b>JOMAA, Hassan</b>			

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 4 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

**1. Grundlage des Berichts**

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerisierter Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerisierter Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerisierter Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

**4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

**5. Hinsichtlich der Zusammenfassung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr.       

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☐ keine der Abb.

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07F9/38 A61K31/66 A01N57/18 A61P31/04 A61P31/12  
 A61P33/06 C07F9/40 C07F9/58

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07F A61K A01N A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 093, no. 19, 10. November 1980 (1980-11-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 186456, KAMIYA T ET AL: "Studies on new phosphonic acid-containing antibiotics: synthesis of FR-31564 and related antibiotics" XP002122512 Zusammenfassung & CURR. CHEMOTHER. INFECT. DIS., PROC. INT. CONGR. CHEMOTHER., 11TH (43MKAT); 1980; VOL.1.; PP.355-8, Fujisawa Pharm. Co., Ltd.; Res. Lab.; Osaka; Japan --- -/--	1,8-13

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindertätiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindertätiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. März 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

23/03/2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Bediensteter

Beslier, L

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 27 33 658 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO.,LTD.) 9. Februar 1978 (1978-02-09) das ganze Dokument	1,8-13
A	EP 0 009 686 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO.,LTD.) 16. April 1980 (1980-04-16) das ganze Dokument	1,8-13
A	GLABE A R ET AL: "NOVEL FUNCTIONALIZED ACYLPHOPHONATES AS PHOPHONOFORMATE ANALOGS" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY,US,AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, Bd. 61, Nr. 20, Seite 7212-7216 XP000627289 ISSN: 0022-3263 das ganze Dokument	1,8-13
A	H C NEU ET AL: "In Vitro and In Vivo Antibacterial Activity of FR-31564, a Phosphonic Acid Antimicrobial Agent" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY,US,AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, WASHINGTON, DC, Bd. 19, Nr. 6, Seite 1013-1023-1023 XP002113260 ISSN: 0066-4804 das ganze Dokument	1,8-13
A	H C NEU ET AL: "Synergy of Fosmidomycin (FR-31564) and Other Antimicrobial Agents" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY,US,AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, WASHINGTON, DC, Bd. 22, Nr. 4, Seite 560-563-563 XP002113261 ISSN: 0066-4804 das ganze Dokument	1,8-13
A	D GREENWOOD: "Fosfomycin Trometamol: Activity In Vitro against Urinary Tract Pathogens" INFECTION,DE,MMV MEDIZIN VERLAG, MUENCHEN, Bd. 18, Nr. SUPPL. 02, Seite S60-S64-S64 XP002113262 ISSN: 0300-8126 das ganze Dokument	1,8-13

-/--

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 105, no. 19, 10. November 1986 (1986-11-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 166897, YAMAJI T ET AL: "N-Substituted alkyl amine phosphates as herbicides" XP002122513 Zusammenfassung & JP 61 106504 A (TEIJIN LTD.; JAPAN) ---	1,8
A	US 4 693 742 A (DENNIS R. PATTERSON) 15. September 1987 (1987-09-15) das ganze Dokument ---	1,8
P,A	WO 99 52515 A (JOMAA HASSAN) 21. Oktober 1999 (1999-10-21) das ganze Dokument -----	1,8-13

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

EP 99/08966

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2733658	A	09-02-1978	GB 1580899 A	10-12-1980
			AR 226522 A	30-07-1982
			AT 367064 B	25-05-1982
			AT 550977 A	15-10-1981
			AT 367428 B	12-07-1982
			AT 564679 A	15-11-1981
			AT 367429 B	12-07-1982
			AT 564779 A	15-11-1981
			AT 367430 B	12-07-1982
			AT 564879 A	15-11-1981
			AU 2734177 A	01-02-1979
			CA 1091241 A	09-12-1980
			CH 646978 A	28-12-1984
			CH 646979 A	28-12-1984
			CH 646980 A	28-12-1984
			CH 647807 A	15-02-1985
			CH 640862 A	31-01-1984
			DE 2760320 C	03-11-1988
			DK 337877 A,B,	28-01-1978
			ES 461084 A	01-12-1978
			ES 471822 A	16-10-1979
			ES 479210 A	16-12-1979
			ES 479211 A	16-12-1979
			FI 772280 A,B,	28-01-1978
			FR 2474505 A	31-07-1981
			GR 61140 A	23-09-1978
			HU 182023 B	28-12-1983
			IE 45536 B	22-09-1982
			IT 1109514 B	16-12-1985
			JP 1340323 C	29-09-1986
			JP 53040720 A	13-04-1978
			JP 61003799 B	04-02-1986
			MX 154942 A	08-01-1988
			NL 7708325 A	31-01-1978
			NO 772652 A,B,	30-01-1978
			OA 5725 A	31-05-1981
			PH 14401 A	25-06-1981
			PT 66854 A,B	01-08-1977
			SE 7708592 A	28-01-1978
			US 4182758 A	08-01-1980
			US 4206156 A	03-06-1980
			AU 514895 B	05-03-1981
			BE 857211 A	14-11-1977
			CA 1103179 A	16-06-1981
			DK 266681 A,B,	17-06-1981
			ES 479212 A	16-12-1979
			FI 821745 A,B,	18-05-1980
			MX 4945 E	10-01-1983
			NO 821484 A,B,	30-01-1978
			PH 13967 A	12-11-1980
EP 9686	A	16-04-1980	US 4268503 A	19-05-1981
			US 4210635 A	01-07-1980
			US 4330529 A	18-05-1982
			EP 0003618 A	22-08-1979
			JP 1456451 C	09-09-1988
			JP 54147933 A	19-11-1979
			JP 63003846 B	26-01-1988



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

EP 99/08966

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 9686	A		JP 1456461 C	09-09-1988
			JP 55062019 A	10-05-1980
			JP 63004526 B	29-01-1981
JP 61106504	A	24-05-1986	NONE	
US 4693742	A	15-09-1987	NONE	
WO 9952515	A	21-10-1999	DE 19825585 A	21-10-1999
			AU 4120899 A	01-11-1999
			AU 4481699 A	01-11-1999
			WO 9952938 A	21-10-1999